INVESTIGACION Y CIENCIA

Edición en español de SCIENTIFIC AMERICAN



Diciembre 1988
575 PTAS.

Los espacios en gris
corresponden a publicidad
en la edición impresa

INVESTIGACION Y
CIENCIA
Diciembre de 1988 Número 147

Edición en español de **SCIENTIFIC AMERICAN**

SECCIONES

COLABORADORES DE ESTE NUMERO

Asesoramiento y traducción:

Santiago Torres Martínez: *El SIDA en 1988*; Jordi Barbé: *Biología molecular del virus del SIDA*; Jesús Guinea: *Origen del virus del SIDA*; Elena Jordana: *Epidemiología del SIDA en los Estados Unidos*; Montserrat Elías Arnanz: *Epidemiología internacional del SIDA*; Ana García García: *Infección por HIV: cuadro clínico*; Ana Cristina Villaro: *Infección por HIV: cuadro celular*; Ramón Sostres Ferrer: *Terapias del SIDA*; Isabel García Acha y Julio Rodríguez Villanueva: *Vacunas del SIDA*; Mireia Bofill: *Dimensiones sociales del SIDA*; J. Vilardell: *Taller y laboratorio*; Luis Bou: *Juegos de ordenador*.

Libros:

Lluís Cornudella, Diego Pavón y Luis Alonso

PROCEDENCIA DE LAS ILUSTRACIONES

Página	Fuente
11	Lennart Nilsson, ©Boehringer Ingelheim International GmBH
12	Hans Gelderblom
13	George V. Kelvin
14	Johnny J. Johnson
15	Photothèque Institut Pasteur
16-18	Muhsin Özel
23	Hans Gelderblom
24-25	George V. Kelvin
26	Hans Gelderblom (*arriba*), George V. Kelvin (*abajo*)
27-30	George V. Kelvin
33	Patty Murray, Animals Animals
34-39	Patricia J. Wynne
54-59	Rafael Nájera y Magda Mària
63	Linda M. Baron, The New York Times Photo Service
64-66	Joe Lertola
67	Abraham Menashe/Science Source (*arriba*), Joe Lertola (*abajo*)
68-69	Joe Lertola
73	Robert Caputo
74-77	Joe Lertola
78	Robert Caputo
79	Murray Greenfield
83	Lynn Johnson, Black Star
84-87	Ian Worpole
88	Patricia J. Wynne
89-90	Ian Worpole
93	David Hockley, National Institute for Biological Standards and Control, Inglaterra
94-95	George Retseck
96	Paul R. Clapham
97	George Retseck
98	Carol Donner
99	George Retseck
101	S. Varnedoe
102-103	Hank Iken
104	Hiroaki Mitsuya
105-107	Hank Iken
108	Johnny J. Johnson
113-117	George Retseck
119	Johnny J. Johnson
123	Laurie Burnham
124	Harvey V. Fineberg
126	Laurie Burnham
127	©1988 Joseph T. Barna
128	Laurie Burnham
130-134	Michael Goodman
136-138	Andrew Christie
140	AP/Wide World Photos



LA PORTADA de este número monográfico de INVESTIGACIÓN Y CIENCIA muestra una partícula del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) en el momento de emerger de la membrana externa de una célula infectada (arriba, a la derecha). HIV, el virus del SIDA, puede infectar una célula y permanecer latente en ella hasta que empieza a elaborar componentes víricos. Siguiendo a esa fase de actividad, se autoensamblarán nuevos viriones, proceso que recoge la ilustración. HIV causa múltiples enfermedades, de las que el SIDA constituye sólo la culminación.

Charles Dauguet es autor de la portada.

INVESTIGACION Y CIENCIA

DIRECTOR GENERAL Francisco Gracia Guillén
DIRECTOR EDITORIAL José María Valderas Gallardo
REDACCIÓN Carlos Oppenheimer, Josep Maria Farré Josa
PRODUCCIÓN César Redondo Zayas
PROMOCIÓN EXTERIOR Pedro Clotas Cierco
EDITA Prensa Científica, S. A. Calabria, 235-239 - 08029 Barcelona (ESPAÑA)
Teléfono 322 05 51 Telefax 410 79 12

SCIENTIFIC AMERICAN

EDITOR Jonathan Piel
BOARD OF EDITORS Armand Schwab, Jr., Managing Editor; Timothy Appenzeller, Associate Editor; Timothy M. Beardsley; John M. Benditt; Laurie Burnham; Elizabeth Corcoran; Ari W. Epstein; Gregory R. Greenwell; John Horgan; June Kinoshita; Philip Morrison, Book Editor; Tony Rothman; Ricki L. Rusting; Russell Ruthen, Karen Wright
PUBLISHER Harry Myers
ADVERTISING DIRECTOR Peter B. Kennedy
PRESIDENT AND CHIEF EXECUTIVE OFFICER Claus-Gerhard Firchow
CHAIRMAN OF THE BOARD Georg-Dieter von Holtzbrinck
CHAIRMAN EMERITUS Gerard Piel

SUSCRIPCIONES

Prensa Científica S. A.
Calabria, 235-239
08029 Barcelona (España)
Teléfono 322 05 51 ext. 33-37

Precios de suscripción, en pesetas:

	Un año	Dos años
España	4950	9000
Extranjero	5500	10.000

Ejemplares sueltos:

Ordinario: 450 pesetas
Extraordinario: 575 pesetas

– Todos los precios indicados incluyen el IVA, cuando es aplicable.
– En Canarias, Ceuta y Melilla los precios incluyen el transporte aéreo.
– El precio de los ejemplares atrasados es el mismo que el de los actuales.

DISTRIBUCION

para España:

MIDESA
Carretera de Irún, km. 13,350
(Variante de Fuencarral)
28049 Madrid Tel.652 42 00

para los restantes países:

Editorial Labor, S. A.
Calabria, 235-239 - 08029 Barcelona
Teléfono 322 05 51

PUBLICIDAD

Madrid: Gustavo Martínez Ovín
Menorca, 8, bajo, centro, izquierda.
28009 Madrid
Teléfonos 409 70 45 - 409 70 46
Cataluña:
Paulino Muñoz Victoria
Muntaner, 467-469, 3º 3ª
08021 Barcelona
Teléfono 211 92 45



ISSN 0210-136X Dep. legal: B. 38.999-76

Fotocomposición: Tecfa. Línea Fotocomposición, S.A. Almogàvers, 189 - 08018 Barcelona

Fotocromos reproducidos por Reprostudy, S. A. Buenos Aires, 51 - 08902 Hospitalet (Barcelona)

Gráfica Elzeviriana, S. A. Nápoles, 249 - Tel. 207 40 11 - 08013 Barcelona

Printed in Spain - Impreso en España

Hace...

José M.ª López Piñero

...trescientos cincuenta años

Gaspar Caldera de Heredia fijó su residencia en Sevilla, ciudad en la que se desarrolló toda su actividad científica.

Nacido en 1591 en la propia Sevilla, Caldera recibió su primera formación en colegios de la Compañía de Jesús y estudió después medicina en la Universidad de Salamanca. Ejerció la profesión en Carmona antes de trasladarse, como hemos adelantado, a su ciudad natal, donde fue médico del conde de Niebla y desempeñó alguna actividad docente en la Universidad. En la década de los treinta comenzó la redacción de obras sobre diversos temas médicos, científicos y políticos. Algunos aparecieron de forma independiente y casi todos fueron recogidos en dos volúmenes que publicó en Leyden el célebre impresor Johannes Elsevir con el título de *Tribunal Medicum, Magicum et Politicum* (1658) y en las *Tribunalis Medici Illustrationes et Observationes Practicae* (Amberes, 1663).

Caldera fue una de las figuras más destacadas del galenismo "moderado" en la España de mediados del siglo XVII. Lo mismo que Gaspar Bravo de Sobremonte, Pedro Miguel de Heredia y otros autores de esta mentalidad, aceptó novedades procedentes de las corrientes modernas como rectificaciones parciales, pero sin abandonar el sistema médico tradicional. Admitió descubrimientos anatómicos y fisiológicos como los vasos quilíferos; pero, sobre todo, estuvo influido por el paracelsismo. Conocía perfectamente, no sólo la producción de Paracelso, sino también los escritos de los responsables del "Paracelsan revival", de los quemiatras de la primera mitad del siglo XVII y de eclécticos como Daniel Sennert, a todos los cuales citó repetidas veces en sus obras. Igual que otros galenistas moderados, incorporó plenamente los medicamentos químicos e incluso la interpretación paracelsista de la acción de algunos remedios tradicionales, como el opio. Por el contrario, se resistió a introducir la quemiatría en los saberes patológicos, que continuó exponiendo y aplicando de acuerdo con los esquemas galénicos. Solamente en alguna afección concreta, como la gota, cedió en parte ante la teoría paracelsista de las enfermedades tartáricas.

El *Tribunal* incluye, bajo el título de *Tractatus perutilis et necessarius de peste*, la versión latina de un estudio, que Caldera había redactado originalmente en castellano sobre la terrible epidemia que padeció Sevilla en 1649. Describe en él la propagación de la misma a partir de la peste que había afectado a Valencia en 1647 y a Murcia en 1648. Interpreta sus causas desde los supuestos tradicionales de la "corrupción del aire" y las conjunciones astrológicas adversas. Se refiere asimismo al contagio, citando la teoría de los "seminaria" de Girolamo Fracastoro. La parte de mayor interés del tratado corresponde a la descripción de la espantosa catástrofe que la epidemia supuso para todos los estratos sociales de la ciudad de Sevilla. Afirma que fallecieron catorce médicos y más de un centenar de cirujanos y barberos, y estima que en total hubo unas doscientas mil muertes, cifra exagerada según las investigaciones actuales de la epidemiología histórica. Se ocupa también de la fenomenología clínica, aportando casos propios que han hecho opinar a Riera que se trató de una epidemia conjunta de peste y tifus exantemático.

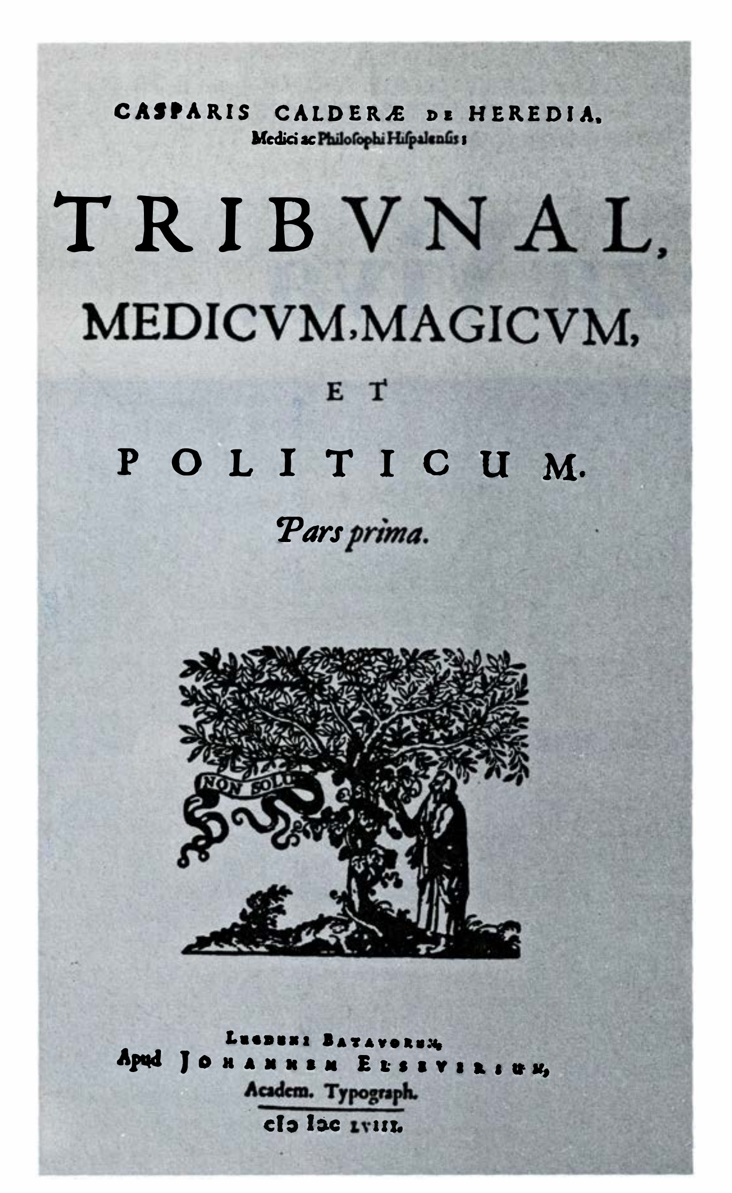
Las obras de Caldera ofrecen estudios sin carácter sistemático de un gran número de enfermedades. En general, están basados en casos clínicos propios o procedentes de la experiencia de médicos amigos. El relato patográfico de muchos de ellos va acompañado de protocolo de autopsia, que Caldera practicó de modo habitual. Por ejemplo, al exponer la autopsia de un caso de litiasis vesical, afirma disponer de "larga experiencia" por haber practicado "muchas en el anfiteatro de esta ciudad de Sevilla". Entre los demás temas clínicos a los que se refiere, destacan las enfermedades neuropsiquiátricas y las pulmonares. Muy amplia es, por ejemplo, su exposición sobre el tubérculo pulmonar, en la que sigue fielmente la concepción de Galeno.

Caldera supo aprovechar la posición que conservaba todavía Sevilla como centro del comercio y de la navegación de las Indias para ocuparse de nuevos productos americanos, que no habían conocido los grandes tratadistas de la centuria anterior. De esta forma, fue uno de los primeros autores que estudió ampliamente la quina. Afirma que se introdujo en Andalucía hacia 1640 y considera a Juan de la Vega, médico del conde de Chinchón, como el principal responsable de su transmisión desde el Perú a Europa, luego favorecida por los jesuitas. Defiende su empleo como el remedio más eficaz para el tratamiento de las fiebres intermitentes. Se refiere también con detenimiento al chocolate, al que llama "preciosa bebida". Informa que se difundió en nuestra península por las mismas fechas que la quina, tras haberse convertido en bebida habitual entre los españoles residentes en México. Las bebidas son precisamente el capítulo dietético que con mayor detalle estudió, ofreciendo amplia noticia de todas las que se consumían en la España de la época.

El *Tribunal Magicum* de Caldera de Heredia es el último título importante de la amplia serie de tratados españoles sobre la magia publicados durante el siglo XVI y la primera mitad del siglo XVII. Su acercamiento al tema es todavía el tradicional, ya que apenas se insinúa la relación con las corrientes modernas, característica de la subcultura científica extraacadémica a partir de entonces. El médico sevillano continúa utilizando la distinción canónica entre "magia natural", y "negra" y "artificial", y se ocupa también, en este contexto, de la alquimia y de las "propiedades ocultas" de los venenos. En cuanto al *Tribunal Politicum*, corresponde a la abundante literatura arbitrista sobre los problemas económicos, sociales y políticos de la España de la época. Está muy influido por el género renacentista de las utopías, en especial la de Tomás Moro.

Como ejemplo de la producción de Caldera ofreceremos dos casos de litiasis urinaria, ambos con autopsia, que expone en su *Tribunal Magicum*: "En este hospital de la ciudad de Sevilla, hemos asistido con suerte diversa a numerosos enfermos de litiasis urinaria. No me propongo tratar aquí de los cálculos en general, sino más bien dar noticia de varios casos selectos de esta afección, entre los que con nuestra larga experiencia hemos observado...

"Don Pedro de Castro, arzobispo de Sevilla, varón noble y de feliz memoria, disfrutó de buena salud durante su prolongada vida. A los noventa años, se durmió felizmente en el Señor, por falta de calor vital, al extinguirse su ac-



CASPARIS CALDERÆ DE HEREDIA,
Medici ac Philosophi Hispalensis

TRIBVNAL,
MEDICVM, MAGICVM,
ET
POLITICVM.
Pars prima.

LUGDUNI BATAVORUM,
Apud JOHANNEM ELSEVIRIUM,
Academ. Typograph.
CIↃ IↃC LVIII.



CASPARIS CALDERÆ DE HEREDIA,
Civitatis Hispalensis Medici Ordinarii,

TRIBUNAL
MAGICVM,
QUO
Omnia quæ ad Magiam spectant, accuratè tractantur & explanantur.
SEU
TRIBUNALIS MEDICI
PARS ALTERA.

LUGDUNI BATAVORUM,
Apud JOHANNEM ELSEVIRIUM,
Academ. Typograph.
CIↃ IↃC LVIII.

Portadas de los dos volúmenes del Tribunal Medicum, Magicum et Politicum, *de Gaspar Caldera de Heredia, que publicó en 1658 en Leyden el célebre impresor Johannes Elsevir.*

ción reparadora y vivificante. Nunca se le oyó quejarse de supresión de la orina, de piedras en la vejiga, ni de dolor renal. Tras su fallecimiento, sus familiares encargaron embalsamar su cadáver. Al extraer los intestinos, se sacó también la vejiga urinaria, en cuyo interior aparecieron tres cálculos, uno tan grande como un huevo de paloma, otro algo menor y un tercero de un tamaño semejante a un piñón; todos ellos eran lisos y de superficie pulida, de modo que no podían provocar dolor aunque rozaran contra la pared de la vejiga, notándose solamente su peso. En este caso, hay que destacar que nunca se supo que este ilustre varón padeciera enfermedades urinarias, pues los cálculos lisos y regulares pueden estar ocultos durante mucho tiempo sin producirlas.

"Unos síntomas completamente distintos son los que sufrió el Doctor Francisco de Figueroa, médico sevillano de notable prestigio. A los setenta años, comenzó a expulsar muchas veces al día una orina escasa y como llena de hollín; la micción le producía una cruel irritación y sentía un deseo vehemente de orinar, acompañado de dolor. Pocos días después desaparecieron estos síntomas. Tuvo entonces una orina espesa y llena de arenilla, que le irritaba al expulsarla, sin que por ello abandonara todavía sus ocupaciones como médico. Súbitamente, se presentó una febrícula continua, se agravó el ardor y se hicieron muy intensos los dolores durante la micción; su orina estaba mezclada con sangre y, además, cuando deseaba orinar, intentaba también defecar, agobiado por un importuno y agudo temesmo. Le subió luego la fiebre, tenía una sed intensa, con la lengua áspera, y su orina se hizo negra, arenosa y, a veces, temporalmente transparente. Todos éstos eran síntomas de cálculos angulosos y con puntas que, al rozar cualquier parte de la vejiga, provocaban dolores agudísimos, conduciendo a úlceras sórdidas y corrosivas que, cuando se inflamaban, causaban la fiebre y el resto de manifestaciones clínicas...

"Poco después murió consumido por la caquexia. Con los cirujanos, se decidió entonces inspeccionar su vejiga urinaria, lo que se hizo tras una cuidadosa autopsia. En su interior, aparecieron dos cálculos irregulares y erizados de salientes agudos, de color rojizo y manchados de sangre. El cuerpo y la pared interna de la vejiga estaban llenos de úlceras negruzcas o amoratadas, rodeadas de otras muchas blanquecinas."

El SIDA en 1988

En su primer artículo que firman juntos, los descubridores del HIV presentan este número monográfico sobre el SIDA. Tras recordar los pasos que les llevaron al virus, exponen su confianza en el dominio médico de la epidemia

Robert C. Gallo y Luc Montagnier

Era creencia general, hace sólo una década, que las enfermedades infecciosas habían dejado de constituir una amenaza para el mundo desarrollado. Los nuevos desafíos a la salud pública vendrían, se pensaba, de agresiones no infecciosas, como el cáncer, cardiopatías y enfermedades de tipo degenerativo. Tal confianza se vino abajo a principios de los ochenta con la aparición del SIDA. Se trataba de una devastadora enfermedad causada por una clase de agentes infecciosos —los retrovirus— encontrados en seres humanos escasos años antes. A pesar de la alarmante naturaleza de la epidemia, la ciencia respondió con presteza. En los dos años transcurridos desde mediados de 1982 hasta la mitad de 1984, se definieron los perfiles de la epidemia, se aisló un nuevo virus —el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV)— y se demostró que provocaba la enfermedad, se puso a punto un ensayo en sangre para detectarlo y se identificaron los objetivos del virus en el interior del cuerpo.

Pasada la eclosión inicial, se progresa ahora con firmeza, aunque con mayor lentitud. Y en algunos aspectos, incluso, el virus le ha ganado la partida a la ciencia. No hay medicación ni vacuna, y la epidemia continúa su expansión; los retrovirus causantes de la enfermedad permanecerán en la población humana durante largo tiempo. Así las cosas, importa preguntarse en qué situación nos encontramos hoy en relación con el problema del SIDA.

ROBERT C. GALLO y LUC MONTAGNIER son los investigadores que establecieron la causa del SIDA. Gallo es jefe del laboratorio de biología celular de tumores en el Instituto Nacional del Cáncer. Montagnier es profesor de virología en el Instituto Pasteur y director de investigación en el Centro Nacional para la Investigación Científica (CNRS).

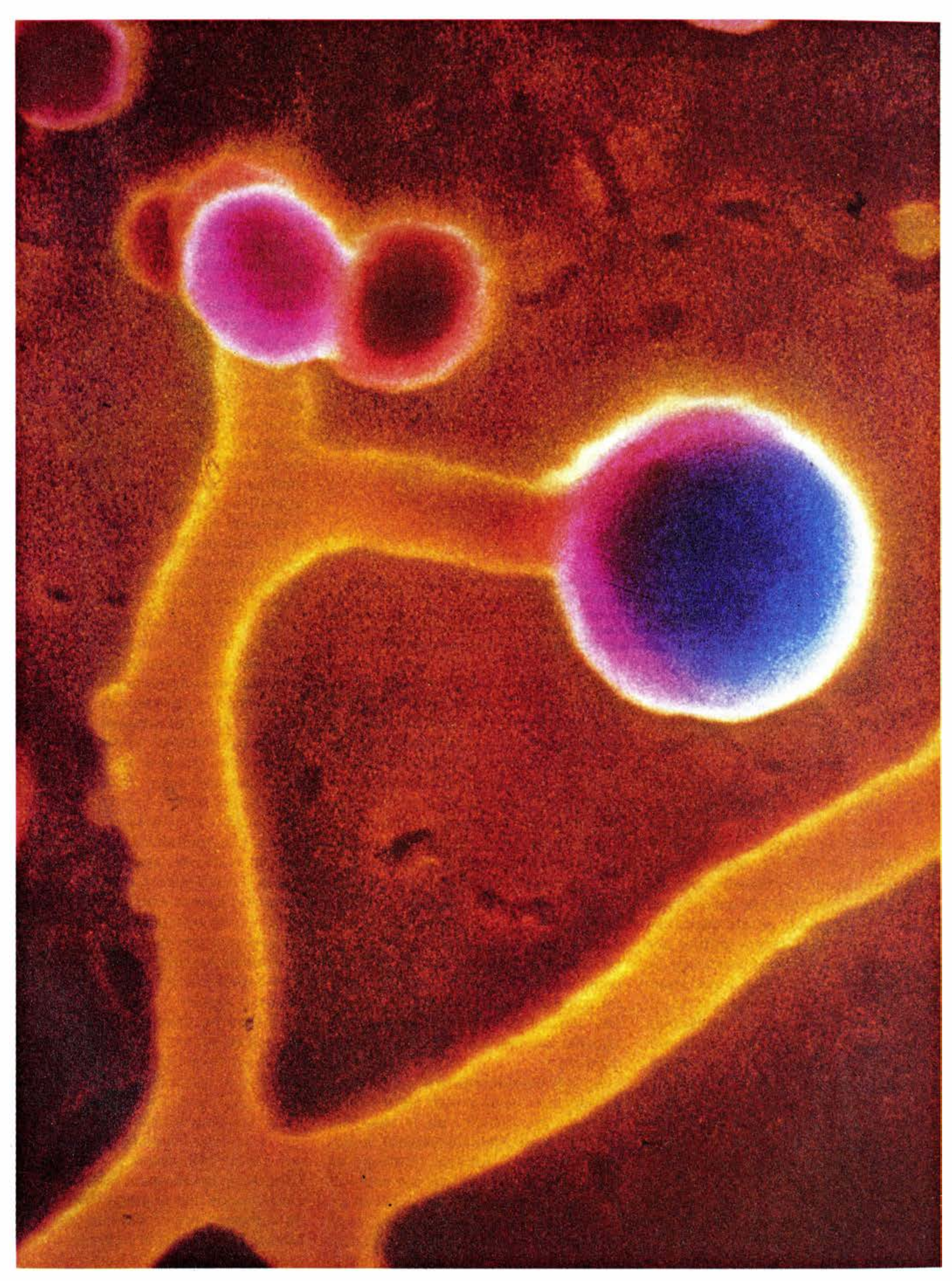
¿Cómo se descubrió el HIV? ¿Cómo se estableció su relación con el SIDA? ¿Cómo actúa el virus? ¿Cuáles son las posibilidades de que el SIDA se propague rápidamente fuera de los grupos de riesgo? ¿Cuáles son las esperanzas de hallar una vacuna? ¿Y una terapia? ¿Cuál es la forma más eficaz de combatir la epidemia? He aquí algunas de las cuestiones que este artículo y este número de *Investigación y Ciencia* se proponen abordar.

Igual que otros virus, los retrovirus no pueden replicarse sin usurpar el aparato biosintético de una célula y utilizarlo en su propio beneficio. Exclusivo de los retrovirus es su capacidad para revertir el flujo normal de información genética que va del ADN al ARN y de éste a las proteínas (moléculas estructurales y funcionales de la célula). El material genético de un retrovirus es ARN. Además, el retrovirus porta una enzima, la retrotranscriptasa, o transcriptasa inversa, que puede utilizar el ARN vírico de molde para fabricar ADN. El ADN vírico puede integrarse por sí mismo en el genoma de la célula huésped. (Se llama genoma al complemento de información genética.) Como parte de los genes del hospedador, el ADN vírico permanece latente hasta que, tras activarse, fabrica nuevas partículas de fagos. El ADN latente puede iniciar también el proceso que conduce a la formación de un tumor.

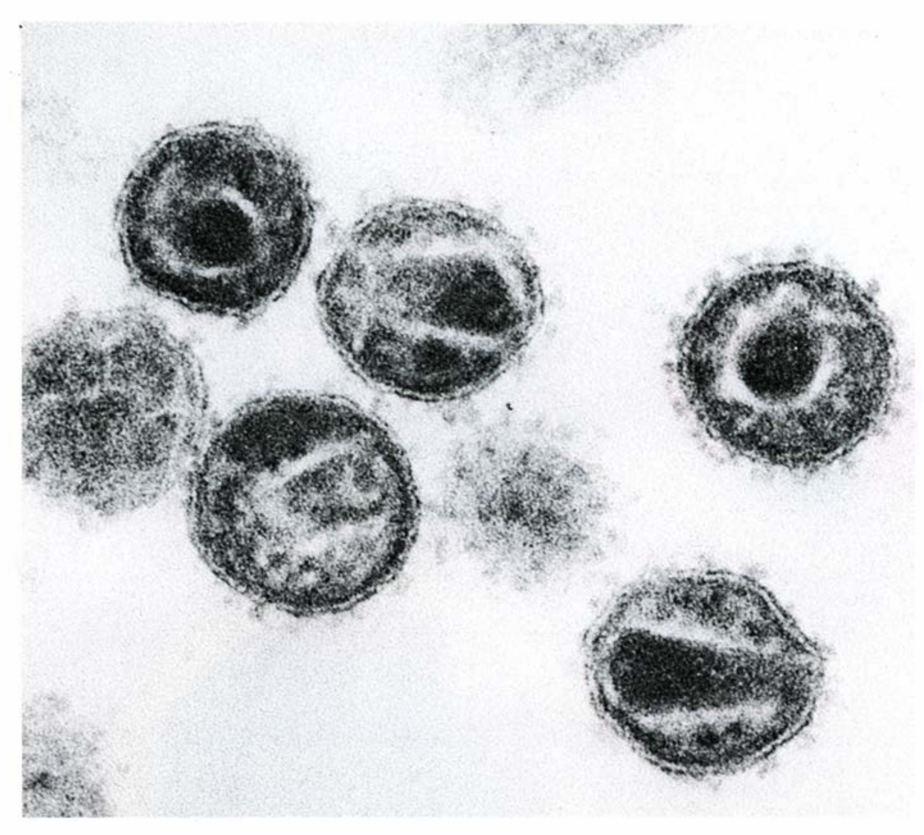
Los retrovirus y su potencial carcinogénico no son nuevos para la ciencia. A principios de este siglo varios investigadores identificaron en animales ciertos agentes transmisibles que eran capaces de producir leucemias (cáncer de células sanguíneas) y tumores. En sucesivos años se fueron identificando retrovirus en muchas especies animales. Con todo, su ciclo permaneció ignorado hasta 1970, en que Howard M. Temin, de la Universidad de Wisconsin en Madison, y David Baltimore, del Instituto de Tecnología de Massachusetts, descubrieron, cada uno por su cuenta, la retrotranscriptasa; se confirmaba así la hipótesis de Temin según la cual el ciclo de vida de los retrovirus incluía una forma intermedia de ADN, que Temin llamó provirus. Los detalles sobre la replicación del virus no tardaron en conocerse.

A pesar de tales descubrimientos, a mediados de los años setenta no se había encontrado aún ningún retrovirus infeccioso en seres humanos, y muchos investigadores llegaron firmemente a creer que no se hallarían nunca. Tal escepticismo no era gratuito. Muchos y excelentes investigadores los habían buscado con ahínco y habían fracasado. Además, la mayoría de los retrovirus animales se habían encontrado sin dificultad, ya que se replicaban en grandes cantidades y las nuevas partículas víricas eran fáciles de observar en el microscopio electrónico; nada de eso había podido contemplarse en la especie humana. A pesar de ese escepticismo, en 1980 un intenso trabajo de equipo, dirigido por uno de nosotros (Gallo), culminó en el aislamiento del primer retrovirus humano: el virus linfotrópico-*T* humano de tipo I (HTLV-I).

El HTLV-I infecta a los linfocitos *T*, leucocitos que desempeñan un papel central en la respuesta inmunológica. Este virus produce un cáncer raro, muy maligno: la leucemia adulta de las células *T* (LAT), endémica de ciertas partes de Japón, Africa y el Caribe, aunque se ha extendido tambien a otras regiones. Dos años después del descubrimiento del HTLV-I, el mismo grupo aisló otro virus muy emparentado, el HTLV-II. Este produce, probablemente, algunos casos de leucemia de las células pilosas, leucemias de células *T* y linfomas de un tipo más crónico que los relacionados con el HTLV-I. Los dos virus, no obstante, comparten algunos rasgos cruciales. Se transmiten por la



1. NUEVAS PARTICULAS DEL VIRUS DEL SIDA saliendo del micropilo, tubo fino que se prolonga desde la superficie de una célula infectada en cultivo. La micrografía, aumentada más de 500.000 veces, fue realizada por Lennart Nilsson, del Instituto Karolinska de Estocolmo. (Los colores son arbitrarios.) El virus, que se conoce ya por virus de inmunodeficiencia humana (HIV), pertenece a la categoría de los retrovirus. Fue descubierto por los autores de este artículo.



2. VIRION HIV. Se trata de una partícula que consta de una esfera de unos 1000 angstrom de diámetro. En el interior de la esfera encontramos el núcleo que contiene el material genético del virus: ARN. El núcleo es un cono truncado; desde uno de los extremos parece un disco. El virión está rodeado por una membrana que semeja la membrana plasmática, de la que sobresalen proteínas "protuberantes". Apenas podemos apreciar las protuberancias en la micrografía, aumentada 200.000 veces, realizada por Hans Gelderblom.

sangre, por contacto sexual y de madres a hijos. Ambos causan la enfermedad tras largos períodos de latencia e infectan a los linfocitos *T*. Cuando se descubrió el SIDA, estas características adquirieron un nuevo sentido.

Los primeros casos de SIDA se diagnosticaron en 1981, entre jóvenes homosexuales de los Estados Unidos. A pesar de la envoltura de misterio que rodeaba el síndrome, pronto quedó claro que todas sus víctimas sufrían una merma de una subserie específica de células *T* —las células *T*4— y que, como resultado de ello, caían víctimas de patógenos que podrían ser fácilmente controlados por un sistema inmunológico normal. Afloraron muchas hipótesis para tratar de explicar el SIDA; se habló de una crisis del sistema inmunológico de la víctima ante la repetida exposición a proteínas foráneas, o incluso al esperma, durante las prácticas homosexuales. Parecía más plausible, sin embargo, explicar el nuevo síndrome por la aparición de un nuevo agente infeccioso.

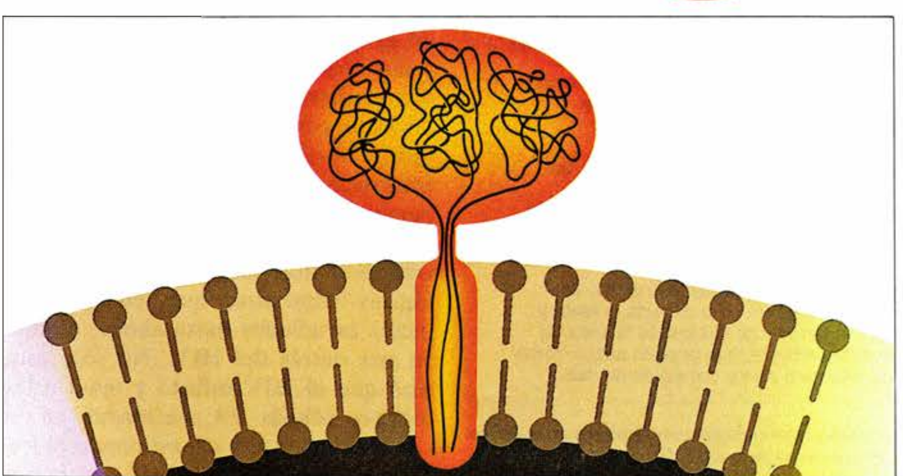
Uno de nosotros (Gallo) pensó que el agente verosímil era un retrovirus. Se había demostrado ya que el patógeno del SIDA, como el HTLV-I, podía transmitirse por cohabitación sexual y a través de la sangre. Además, Max Essex, de la Escuela de Salud Pública de Harvard, había comprobado que un retrovirus de gatos, el virus de la leucemia felina (FeLV), podía causar cáncer o supresión inmunológica. Ya que los retrovirus infecciosos de la mayoría de las especies guardaban una estrecha relación, parecía plausible que lo mismo fuese cierto para el caso del hombre. La hipótesis inicial apuntaba, pues, hacia un virus muy parecido al HTLV-I como origen del SIDA. Esta hipótesis, tal como se expresó, resultó ser errónea. Pero no estéril. Estimuló la investigación que nos guió hasta la solución correcta.

La hipótesis del retrovirus como origen del SIDA llegó al otro autor (Montagnier), en Francia, de la siguiente manera. Casi simultáneamente al primer diagnóstico del SIDA, se formó en Francia un grupo de trabajo sobre el síndrome, en el que se encuadraban jóvenes clínicos e investigadores. Uno de ellos, Jacques Leibowitch, del Hospital Raymond Poincaré, de París, había mantenido contactos con el equipo de Gallo y llevó la hipótesis del HTLV a Francia. El grupo francés quiso comprobarla. Tenía material adecuado para hacerlo, pues había, entre ellos, clínicos que trataban pacientes afectados por el SIDA o pre-SIDA. Lo que les faltó, no obstante, fue la colaboración de virólogos con experiencia en retrovirus.

El autor francés de este artículo, y sus colegas Françoise Barré-Sinousi y Jean-Claude Cherman, del Instituto Pasteur, cumplían ese requisito. Habían trabajado en varias líneas relacionadas con el cáncer y el interferón, y habían buscado retrovirus en pacientes con cáncer, concretamente en cultivos de linfocitos. Un miembro del grupo, Willy Rozenbaum, del Hospital Salpêtrière, les preguntó si estarían interesados en el análisis de tejidos de un paciente con linfadenopatía, o glándulas hinchadas. (La linfadenopatía puede ser un signo precoz del proceso que culmina en el SIDA. Se eligió dicho paciente porque parecía más significativo encontrar un virus en las fases tempranas de la enfermedad que en las tardías, cuando los sidosos habían sido ya infectados con distintos agentes oportunistas.) Aceptaron el ofrecimiento. En enero de 1983 un nódulo linfático hinchado de un joven homosexual llegó al laboratorio de Montagnier.

El nódulo se desmenuzó, se cultivó y se investigó la presencia de retrotranscriptasa. Tras dos semanas de cultivo, se detectó actividad retrotranscriptasa en el medio. Era la señal de la presencia de un retrovirus. Pero, ¿cuál? Lo primero era probar si el virus pertenecía a los HTLV conocidos, o alguno parecido. La comprobación se realizó utilizando reactivos específicos contra el HTLV-I cedidos por Gallo. El virus no reaccionó apenas ante los reactivos del HTLV-I; un resultado similar se obtuvo luego con reactivos contra el HTLV-II. Comenzó entonces un extraordinario esfuerzo encaminado a caracterizar el nuevo agente.

Uno de los primeros resultados obtenidos en dicho trabajo fue el descubrimiento de que el nuevo virus (que se llamó virus asociado a la linfadenopatía, o LAV) crecía en células *T*4, pero no en las *T*8, emparentadas con aquéllas. Este descubrimiento fue realizado por David Klatzmann y Jean Claude Gluckman, del Hospital Salpêtrière, en colaboración con el grupo del Pasteur. Se demostró que el virus mataba a las células *T*4 o inhibía su crecimiento. Las electromicrografías del nuevo virus diferían de las obtenidas del HTLV-I, y se parecían a las de un retrovirus de ca-



3. ESTRUCTURA DEL VIRION en sección transversal. La protuberancia consta de una proteína (la gp120) anclada en otra proteína (la gp41). Cada protuberancia está formada por tres series de moléculas proteínicas (*cuadro de la izquierda*). El núcleo del virus contiene una proteína denominada p25 o p24. En el núcleo, junto con el ARN, que lleva la información genética del virus, se encuentra una enzima, la retrotranscriptasa o transcriptasa inversa. La retrotranscriptasa faculta al virus para que fabrique ADN correspondiente al ARN vírico. Este ADN se inserta luego en los cromosomas de la célula hospedadora y permanece latente hasta que, tras ser activado, dirige la síntesis de nuevas partículas víricas.

ballos. Se identificó, además, una proteína vírica, P25 (o P24), que no está presente en el HTLV-I. En colaboración con los virólogos del Hospital Claude Bernard, se preparó un ensayo en sangre para detectar la presencia de anticuerpos contra el LAV. De muestras extraídas de homosexuales masculinos, hemofílicos y centroafricanos, se aislaron varios ejemplares de virus LAV, o similares.

Los primeros resultados obtenidos tras aplicar las pruebas de sangre eran esperanzadores, aunque no concluyentes. Se encontraron anticuerpos contra el LAV en buena parte de los pacientes con linfadenopatías, pero sólo en una minoría de los enfermos de SIDA. No obstante, a medida que la sensibilidad del ensayo aumentaba, crecía también la proporción de casos detectados. En octubre de 1983, había alcanzado el 40 por ciento. En este punto, uno de nosotros (Montagnier) estaba convencido de que el LAV era el mejor candidato a ser el agente causante del SIDA.

Para el otro autor, las cosas no parecían estar tan claras. En primer lugr, se habían conseguido resultados (por Gallo y Essex) que indicaban que algunos sidosos estaban infectados con el HTLV-I o una variante de ese virus. Se sabe hoy que esos resultados debíanse, en parte, al hecho de que entre las personas infectadas con el HIV algunos lo están también con los HTLV. Además, sólo una minoría de sidosos –si bien sustancial– mostraban indicios serológicos de infección por el LAV. Por otro lado, cuando se aisló por primera vez, no había forma de cultivar el LAV en grandes cantidades, en líneas celulares continuas. Sin grandes cantidades del virus resultaba difícil preparar reactivos específicos contra el LAV, que pudiesen utilizarse para demostrar que todas las personas con SIDA o pre-SIDA estaban infectadas con el mismo virus.

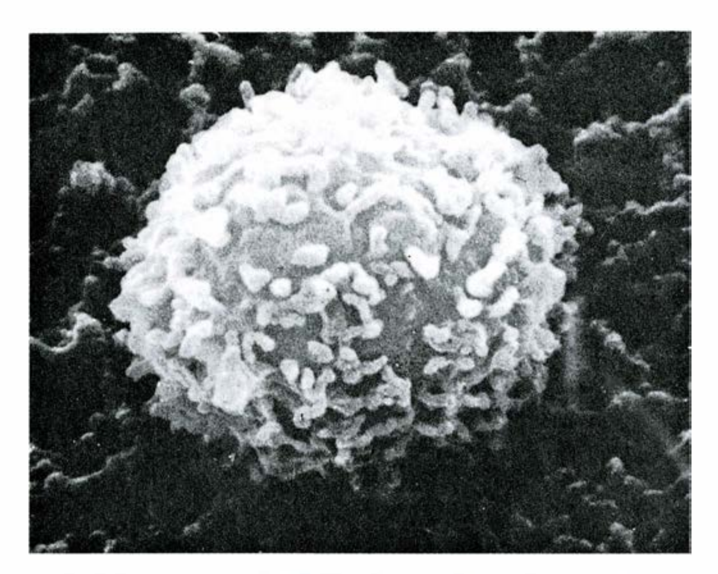
Por tanto, la parte americana concentró su esfuerzo en el cultivo del patógeno a partir de la sangre de pacientes sidosos. A finales de 1983, el equipo de Gallo consiguió su objetivo: se identificaron varias líneas celulares en las que podía cultivarse el nuevo agente. Rápidamente se consiguieron los primeros reactivos contra el virus. Su empleo demostró que 48 muestras aisladas a principios de 1983, de pacientes de SIDA y personas pertenecientes a grupos de riesgo, correspondían todas al mismo tipo de virus, que fue llamado, por la parte americana, HTLV-III. Se puso a punto un ensayo en sangre, y se utilizó para demostrar que el HTLV-III estaba presente en casi todos los sidosos, en una proporción variable de las personas con riesgo de contraer la enfermedad (incluidos los que habían recibido sangre contaminada con el virus, aunque no tenían otros factores de riesgo) y en heterosexuales enfermos. El origen del SIDA había quedado establecido.

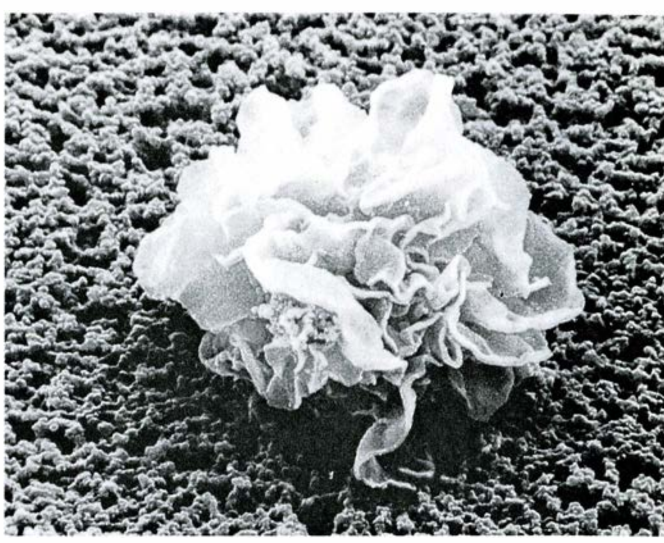
TIPO DE PRUEBA	DESCRIPCION
SISTEMAS ANIMALES	Varios tipos de retrovirus causan graves deficiencias inmunológicas en animales. Por ejemplo, el virus de la leucemia felina (FeLV) produce inmunodeficiencia o cáncer, en función de ligeras variaciones genéticas. Un virus emparentado con el HIV, el de la inmunodeficiencia de simios (SIV), causa sida en los macacos. El segundo virus del sida, HIV-2, también produce sida en los macacos.
EPIDEMIOLOGIA	En todos los países estudiados hasta la fecha, el sida siempre ha aparecido después que el HIV. Utilizando las técnicas más recientes, se aísla el HIV en casi el 100 por ciento de los individuos afectados por el sida. En los comienzos de la epidemia, el virus se encontraba en los grupos de riesgo para la enfermedad y en casi ningún heterosexual sano.
DATOS SOBRE TRANSFUSIONES DE SANGRE	Un estudio sobre receptores de transfusiones de sangre en 1982 y 1983 (cuando la proporción de donantes infectados con el HIV era de un 1 por 2000) demostró que el virus se encontraba en la totalidad de las 28 personas que habían desarrollado el sida. Es más, para cada receptor afectado se encontró un donante responsable, también infectado. Hoy, la mayoría de esos donantes infectados también han desarrollado el sida. La eliminación del HIV en las transfusiones de sangre, por investigación de anticuerpos, ha reducido notablemente el número de casos de sida causados por transfusiones.
ESTUDIOS DE LABORATORIO	En el laboratorio, el virus mata las células *T4*, cuya merma constituye un sello del sida. Infecta y altera también la función de células de la línea de los monocitos-macrófagos, que pueden actuar como depósitos de infección en los pacientes de sida.

4. PRUEBAS DE QUE EL HIV PRODUCE EL SIDA, tan concluyentes como las que establecen una relación de causalidad en cualquier otra enfermedad humana. Según se recoge en la tabla, los datos que apoyan esa etiología proceden de orígenes muy diversos: epidemiología, análisis de muestras y biología celular.

Estos resultados confirmaban y completaban los de Francia. Pronto se vio que LAV y HTLV-III eran los mismos virus. Al poco tiempo, una comisión internacional propuso el nombre de HIV, para eliminar la confusión creada por los dos nombres utilizados para designar la misma entidad y para reconocer que, en efecto, el virus era la causa del SIDA. Así, pues, nuestros laboratorios contribuyeron, casi igualitariamente, a la demostración de que la causa del SIDA era un nuevo retrovirus humano.

Que el HIV es la causa del SIDA está ya firmemente comprobado. Entre las pruebas de la causalidad está el hecho de que el HIV es un patógeno nuevo, cumpliendo el viejo postulado de "a nueva enfermedad, nuevo agente". Además, aunque los primeros ensayos detectaron infección por HIV en sólo un grupo de las personas sidosas, métodos recientes, más sensibles, permiten su detección en casi todos los individuos con SIDA y pre-SIDA. Los estudios realizados con receptores de transfusiones de sangre indican que las personas expuestas al HIV, aunque no tengan otros factores de riesgo, desarrollan el SIDA. Las pruebas epidemiológicas demuestran que, en todos los países estudiados hasta ahora, el SIDA va por detrás del HIV. No sólo eso, sino que el HIV infecta y mata a las mismas células *T*4 mermadas en el SIDA. Aunque se ha cuestionado el papel causal del HIV en el SIDA, para no-





5. PRINCIPALES DIANAS DEL HIV: dos leucocitos, a saber, los linfocitos y los macrófagos. A la izquierda se muestra un linfocito y a la derecha un macrófago. Un subtipo de linfocitos, las células *T*4, son los infectados. El SIDA merma su número. Los macrófagos, por el contrario, no son destruidos por el HIV y sirven como depósitos de virus. El macrófago transporta el virus hasta el cerebro, lo que explica la patología sídica relacionada con el sistema nervioso.

sotros no cabe la menor duda de que la causa del SIDA está tan bien establecida como la de cualquier otra enfermedad humana.

Poco después de acotarse la relación causal, nuevos descubrimientos completaban el cuadro científico del HIV. En un tiempo bastante corto, se clonó y secuenció el material genético del virus (en nuestro laboratorio y en varios otros). La complejidad genética del HIV se hizo notoria cuando se descubrió un gen llamado TAT, por William A. Haseltine, del Instituto del Cáncer Dana-Faber, Flossie Wong-Staal, del Instituto Nacional del Cáncer y sus colaboradores. Dicha complejidad es significativa, ya que tiene que ver con la capacidad del HIV para permanecer latente durante un largo período, y replicarse después con frenesí, un patrón de comportamiento que puede ser la llave de la patología del SIDA.

Hubo otros descubrimientos significativos de primera hora. Uno de los autores (Gallo), con sus colegas Mikulas Popovic y Susanne Gartner, demostraron que el HIV podía infectar no sólo a las células *T*4, sino también a otro tipo de leucocitos, los macrófagos. El mismo autor, en colaboración con Beatrice H. Hahn, George M. Shaw y Wong-Staal, encontraron HIV en tejido de cerebro. Todo apuntaba a que el macrófago, capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, podía llevar el virus hasta el cerebro, explicando así la patología relacionada con el sistema nervioso central observada en muchos sidosos.

El mecanismo utilizado por el virus para infectar las células *T*4 y macrófagos quedó claro cuando Robin A. Weiss, de los laboratorios Chester Beatty, y, de forma independiente, Klatzmann y el grupo del Pasteur demostraron que el HIV entra en las células diana interaccionando con la molécula llamada CD4. Este receptor, CD4, cumple una misión importante en la función inmunológica de los linfocitos *T*4; sirve también de marcador para este tipo de células. Los primeros trabajos de los grupos británicos y franceses demostraron que el HIV se unía a CD4 antes de infectar a las células. Por tanto, sólo las células que portaran ese marcador podían ser infectadas. (Aunque CD4 es el marcador de las células *T*4, se encuentra también en pequeñas cantidades en algunos macrófagos, permitiendo así su infección.)

Nuevos hallazgos vinieron a redondear los primeros descubrimientos. El potencial de la epidemia para propagarse más allá de los grupos de riesgo originales quedó demostrado cuando Robert R. Redfield y uno de los autores (Gallo) demostraron que el HIV podía transmitirse a través de la cohabitación heterosexual. Miembros del equipo de Gallo comprobaron, asimismo, que la composición genética del virus variaba mucho de una estirpe a otra, lo que podría dificultar la consecución de una vacuna contra el SIDA.

Tras los rápidos avances iniciales, las investigaciones adquirieron un ritmo más pausado, a imagen de otros dominios que gozan ya de cierta madurez. Con todo, el trabajo no estaba exento de sorpresas. En octubre de 1985, uno de los autores (Montagnier) analizaba muestras de sangre llevadas a su laboratorio por un investigador visitante procedente de Portugal. Muchas de las muestras pertenecían a personas que habían vivido en Guinea-Bassau, antigua colonia lusitana de Africa occidental. Entre ellas había algunas que habían sido diagnosticadas por médicos e investigadores portugueses como enfermos de SIDA, a pesar de que en su sangre no había signos de infección por HIV.

De hecho, una de las muestras dio negativo para el HIV, aunque se emplearon las técnicas más refinadas disponibles. Lo que no fue óbice para que los investigadores aislaran un virus de la sangre del paciente. Se prepararon "sondas" de ADN (pequeños segmentos del genoma del HIV). Si el nuevo virus fuese muy parecido al agente original del SIDA, las sondas se unirían a su material genético. La unión, no obstante, fue débil, dejando claro que el nuevo aislamiento no era una mera variante del virus original de SIDA, sino un nuevo virus, que se denominó HIV-2. Los investigadores del Hospital Claude Bernard no tardaron en aislar otro; a éste le siguieron varios más.

En términos evolutivos, el HIV-2 guarda una evidente relación con el HIV-1, el virus responsable de la principal epidemia de SIDA. Los dos virus poseen una estructura general parecida y ambos pueden producir SIDA, aunque el potencial patogénico del HIV-2 no esté definido con la claridad del primer virus del SIDA. El HIV-2 se encuentra fundamentalmente en la parte occidental de Africa, mientras que el HIV-1 se concentra en Africa central y otras re-



6. ESTA PREPARACION REPRODUCE una célula infectada y partículas de HIV. Se ha realizado deshidratando la célula, criosecándola y aplicándole capas finas de platino y carbono en su superficie. La réplica resultante se limpia con ácido, se lava y se examina en el microscopio electrónico. El virus se distribuye por la periferia de la célula en forma de partículas libres. La micrografía, de 40.000 aumentos, fue realizada por Muhsin Özel en el Robert Koch.

giones del mundo. El descubrimiento del HIV-2 sugiere que pueden existir nuevos HIV, completándose así un espectro de patógenos afines.

El aislamiento del HIV-2 planteó de inmediato la cuestión sobre el origen evolutivo de estos virus. Aunque no se ha encontrado la respuesta a esa pregunta, el descubrimiento de virus parecidos en otras especies de primates, los virus de inmunodeficiencia de simios (SIV), ofrecía algunas pistas. El primero de esos virus, hallado en macacos, recibió el nombre de SIV macaco. Aislado y caracterizado por Ronald C. Desrosiers y sus colaboradores del Centro Regional de Investigación sobre Primates, de Nueva Inglaterra, en colaboración con Essex y su colega Phyllis J. Kanki, se comprobó que SIV macaco era muy parecido al HIV-2. Se planteaba así la posibilidad de que el HIV-2 hubiese empezado a infectar al hombre en una época relativamente reciente, a partir de otras especies de primates.

No se han encontrado situaciones similares para el HIV-1 (aunque puede que no se haya estudiado todavía con suficiente detalle el grupo adecuado de primates). Así las cosas, el origen del HIV-1 es más misterioso que el de su pariente, el HIV-2. Cabe, sin embargo, que el HIV-1 resida en el hombre desde hace algún tiempo. Uno de los autores (Gallo), junto con Temin, ha utilizado la divergencia entre las estirpes HIV y la tasa probable de mutación de los virus, para calcular en qué momento se produjo la infección en la especie humana. La conclusión provisional es que el HIV infectó al hombre hace más de 20 años pero menos de 100, una estimación compatible con la realizada por otros investigadores y con nuestros conocimientos sobre la epidemia.

¿Dónde estuvo escondido el HIV todos estos años? ¿Por qué es ahora cuando estamos padeciendo su azote? Nuestra opinión es que el virus permaneció en grupos pequeños y aislados del Africa central o de otra parte durante muchos años. En dichos grupos, la propagación del HIV puede haber sido muy limitada y los propios grupos apenas si se relacionaron con el resto del mundo. Como resultado de ello, el virus quedó allí confinado durante décadas.

Esta situación pudo alterarse cuando empezó a cambiar la forma de vida en Africa central. Sin duda, los que emigraron a las urbes desde zonas remotas llevaron consigo el HIV. Las costumbres sexuales eran diferentes en las ciudades de las que traían del pueblo y las transfusiones de sangre un acontecimiento más común. En consecuencia, el HIV pudo propagarse libremente. Una vez establecido el grupo de personas infectadas, las redes de transporte y el intercambio generalizado de hemoderivados pudieron llevar el virus a todos los rincones del mundo. Lo que fue lejano y raro se convirtió en universal y común.

¿Cuáles son las armas disponibles para luchar contra ese azote? Quizá la mejor de ellas sea un conocimiento más profundo del HIV, su ciclo de vida y los mecanismos que conducen a la enfermedad. Aunque el HIV mata a las células *T*4 directamente, está claro que no basta la muerte directa de tales células para explicar la merma observada en el SIDA. Deben existir también mecanismos indirectos. ¿Cuáles son?

Se han sugerido varios. La infección por HIV puede provocar que células infectadas y sin infectar se fusionen en sincitios, células gigantes que no son funcionales. Las respuestas de autoinmunidad, en las que el sistema inmunológico ataca a los propios tejidos del cuerpo pueden también tener que ver. Lo que es más, las células infectadas por HIV pueden enviar también señales proteínicas que debiliten o destruyan otras células del sistema inmunológico. Además, el HIV es frágil; cuando las partículas víricas abandonan las células hospedadoras, de la cubierta exterior del virus se desprende frecuentemente una molécula denominada gp120. Dani P. Bolognesi, del Hospital Clínico de la Universidad de Duke, y sus colaboradores han demostrado que la gp120 puede unirse a las moléculas CD4 de células sin infectar. Cuando el sistema inmunológico reconoce este complejo, las células que llevan dicha marca pueden ser destruidas.

Esta lista no agota todas las posibilidades. Uno de los autores (Montagnier) está investigando la posibilidad de que la unión del virus con su célula diana active la liberación de enzimas proteásicas. Las proteasas digieren proteínas; si se liberasen en cantidades anormales podrían debilitar a los leucocitos y acortar su vida media. Los mecanismos propuestos no son excluyentes, y pueden operar varios de ellos simultáneamente. Parece probable, sin embargo, que uno de ellos sea el central; de hecho, uno de los trabajos más importantes en la lucha contra el SIDA investiga el mecanismo central de los periféricos que le acompañan.

Aunque está claro que una buena dosis de la estirpe adecuada de HIV puede causar SIDA por sí misma, hay cofactores que influyen en el avance de la enfermedad. En la gente que ya antes de la infección vírica posee su sistema inmunológico debilitado, la enfermedad progresa con mayor rapidez que en otros. La estimulación del sistema inmunológico como consecuencia de infecciones posteriores puede también precipitar la progresión de la enfermedad.

La interacción con otros patógenos podría incrementar la probabilidad de que se desarrollase el SIDA. En concreto, un virus herpes denominado virus linfotrópico humano de las células *B* (HBLV) o el virus herpes humano número 6 (HHV-6), descubierto en el laboratorio de uno de los autores (Gallo), pueden interaccionar con el HIV haciendo que se incremente la gravedad de la infección por HIV. Normalmente, el HHV-6 es controlado sin problemas por el sistema inmunológico. Sin embargo, en una persona cuyo sistema inmunológico esté debilitado por el HIV, el HHV-6 podría replicarse con mayor libertad, convirtiéndose en una amenaza para la salud. Además, aunque uno de los principales hospedadores del HHV-6 es un leucocito, la célula *B*, el virus puede infectar también a los linfocitos *T*4. Si la célula *T* sufre la infección simultánea por HIV, el HHV-6 puede activar el virus latente del SIDA, agravando el debilitamiento del sistema inmunológico y el empeoramiento del ciclo.

Sin duda, a pesar de los rápidos progresos, existen todavía muchas lagunas en nuestro conocimiento sobre el HIV y el SIDA. ¿Deberíamos sentir pánico? No, por varias razones. La más obvia: el pánico no arregla nada. Segunda razón: parece improbable que la infección se propague en los países industrializados fuera de los grupos originales de alto riesgo con la rapidez con que se difundió en el seno de los mismos. Tercera razón: esta enfermedad no trasciende el poder curativo de la ciencia. Aunque los actuales conocimientos son limitados, bastan para confiar en el pronto desarrollo de vacunas y terapias eficaces.

Las posibilidades terapéuticas, en particular, son impresionantes. Durante la primera fase de la búsqueda de terapias contra el SIDA se hizo obligado probar cualquier droga que ofreciera alguna posibilidad, aunque remota, de combatir la infección por HIV. Se recurrió a una miríada de compuestos fabricados para otros propósitos. La mayoría resultaron de escaso valor, pero



7. RECUBRIMIENTO, POR PARTICULAS DE HIV, DE UNA CELULA INFECTADA en cultivo. Uno de los problemas fundamentales en la obtención de reactivos específicos para establecer la causa del SIDA fue conseguir el cultivo masivo e ininterrumpido del virus. El problema se resolvió en el laboratorio de Gallo, con una línea celular de nombre H9. Se muestra una célula H9, aumentada unas 10.000 veces. Las pequeñas protuberancias que se aprecian en el centro son partículas de HIV. La micrografía fue realizada por Özel.

uno de ellos (AZT), diseñado originalmente como droga anticancerígena, se convirtió en el primer agente anti-SIDA eficaz. Más recientemente, un programa experimental en el que la AZT se alterna con un compuesto parecido, la didesoxicitidina, permite vislumbrar un panorama más esperanzador.

La utilización clínica de la AZT se recibió como un importante avance. Parecía poner fin a la reputación de enfermedad incurable que rodeaba al SIDA. Como forma de terapia, sin embargo, la AZT no es perfecta, y habrá que sustituirla por agentes menos tóxicos, diseñados en función de lo que ya se conoce del ciclo de vida del HIV. Uno de estos agentes prometedores es el CD4, molécula que actúa de receptor vírico. Las primeras pruebas demuestran que el CD4 soluble puede unirse al virus e impedir que infecte nuevas células. Se están ensayando muchas otras drogas; alguna de ellas, combinada quizá con compuestos que refuerzan el sistema inmunológico, puede ser la base de una terapia contra la infección por HIV.

A la hora de valorar el progreso alcanzado en el camino hacia la consecución de una terapia totalmente eficaz contra el SIDA, debe tenerse en cuenta el caracter bifronte de ese empeño. Además de combatir a un complejo y escurridizo patógeno, debe abrir el camino a nuevas áreas de la medicina. En efecto, hay pocos tratamientos eficaces contra las enfermedades víricas, y casi ninguno contra los retrovirus. Y ello por varias razones, siendo una importante la apropiación, por parte de los virus, de la maquinaria biosintética de la célula hospedadora. (Lo que no ocurre con las bacterias, contra las que sí existen terapias eficaces.) Las drogas que son eficaces contra los virus tienden a dañar las células de mamíferos. Con todo, tenemos confianza en que el esfuerzo pionero de la ciencia y la eficacia clínica habrán de convergir.

Lo dicho para la terapia vale también para las vacunas. La vacuna contra el SIDA constituirá un hito de la historia de la ciencia. Como el genoma del HIV se integra en los cromosomas de la célula hospedadora, no se ha considerado la posibilidad de fabricar una vacuna con preparaciones que porten el virus entero. La vacuna contra el SIDA debe estar formada por subunidades, o partes, del virus en la combinación correcta. Pero la experiencia que se tiene en vacunas basadas en subunidades es todavía escasa. Hasta la fecha, sólo unas cuantas vacunas de ese tipo han demostrado su eficacia. Deficiencia que se intenta paliar con las investigaciones en curso que buscan descubrir la combinación de subunidades del HIV que proporcionen la mayor respuesta protectora. Como en el caso de la terapia, creemos que se encontrará una vacuna eficaz contra el HIV.

Quizás una razón más convincente para consolidar nuestra esperanza sea que lo que ya sabemos nos permite controlar la epidemia, incluso sin vacuna o cura. El suministro de sangre se ha asegurado ya con creces gracias al desarrollo de un ensayo en sangre. Además, las formas de transmisión del HIV —sangre, contacto sexual y de madre a hijo— están perfectamente acotadas. Por tanto, cualquier individuo puede reducir drásticamente el riesgo de infección. Si estos conocimientos se aplicasen en todas partes, se estabilizaría rápidamente la propagación del HIV, como ha ocurrido en algunos grupos pertenecientes al mundo desarrollado. La lección que hay que sacar de todo esto es que hace falta informar sobre el riesgo de infección con un lenguaje claro y sencillo y con la máxima premura.

Con todo, hay partes de la epidemia donde no basta una política educativa. Es en esas áreas donde la humanidad se pondrá a prueba. Los consumidores de drogas por vía intravenosa, por ejemplo, son notoriamente reacios a las campañas educativas. Parece claro que los esfuerzos para controlar el SIDA deben apuntar a la erradicación de las condiciones que originan la adicción a la droga. Esas condiciones están a su vez ligadas a pautas sociales y económicas. La erradicación de la enfermedad puede vincularse a la eliminación de las diferencias sociales que forman el sustrato del abuso de la droga.

En algunas zonas del mundo en vías de desarrollo, la educación, por sí sola, tampoco será un freno para la epidemia. La educación es necesaria, pero debe ir acompañada de otras medidas. En Africa central —la parte del mundo más castigada por el SIDA— existen pocas instalaciones para realizar las pruebas de sangre y hay muy pocos especialistas entrenados para acometerlas. Además, las pruebas que se utilizan en los Estados Unidos y en Europa occidental son demasiado caras para contar con ellas. El virus sigue, pues, propagándose a través de la sangre contaminada, cuando ya hace tiempo que esta forma de transmisión ha sido casi eliminada de los países avanzados.

Para ayudar a cambiar esta situación, la Fundación Mundial contra el SIDA ha hecho de la mejora de la situación en Africa central su principal objetivo. La

fundación (junto con la entidad "madre", la Fundación Franco-Americana contra el SIDA) se erigió dentro del convenio que resolvió un litigio entre Francia y los Estados Unidos sobre las pruebas de sangre. La fundación madre recibe el 80 por ciento de los derechos de las pruebas de sangre comercializadas en Francia y Estados Unidos; la Fundación Mundial contra el SIDA recibe, por su parte, el 25 por ciento. Se ha discutido mucho sobre el destino de esos fondos; la primera actuación (realizada conjuntamente con la Organización Mundial de la Salud) se llevará a cabo en varios países africanos. Comprenderá el adiestramiento de técnicos que realicen las pruebas de sangre, el establecimiento de un banco de sangre libre de HIV y un programa de educación pública relacionado con la transmisión del virus.

Esfuerzos como éste, donde convergen fondos públicos y privados, serán esenciales para detener el SIDA. Como ya hemos apuntado, tenemos la certeza de que la ciencia acabará por encontrar la forma de curar el SIDA y también una vacuna contra el mismo. Pero eso no ocurrirá mañana. El virus del SIDA (y otros retrovirus humanos) seguirá entre nosotros por mucho tiempo. Mientras tanto, ninguna persona inteligente puede esperar que las necesarias soluciones vengan exclusivamente de los científicos, gobernantes o corporaciones. Todos debemos aceptar nuestra responsabilidad: aprender cómo se propaga el HIV, disminuir el comportamiento que importe riesgo, alzar nuestras voces en contra de la droga y evitar estigmatizar a las víctimas de la enfermedad. Si aceptamos tales responsabilidades, conseguiremos eliminar la peor parte de la epidemia.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

ISOLATION OF A T-LYMPHOTROPIC RETROVIRUS FROM A PATIENT AT RISK FOR ACQUIRED IMMUNE DEFICIENCY SYNDROME (AIDS). F. Barré-Sinoussi et al. en *Science*, vol. 220, n.º 459 págs. 868-871; 20 de mayo de 1983.

ISOLATION OF A NEW HUMAN RETROVIRUS FROM WEST AFRICAN PATIENTS WHITH AIDS. François Clavel et al. en *Science*, vol. 233, n.º 4761, págs. 343-346; 18 de julio de 1986.

EL PRIMER RETROVIRUS HUMANO. Robert C. Gallo en *Investigación y Ciencia*; febrero de 1987.

EL VIRUS DEL SIDA. Robert C. Gallo en *Investigación y Ciencia*; marzo de 1987.

COMMENTARY: THE CHRONOLOGY OF AIDS RESEARCH. En *Nature*, vol. 326, n.º 6112, págs. 435-436; 2 de abril de 1987.

Biología molecular del virus del SIDA

HIV presenta una gran complejidad genética. Diversos genes reguladores le permiten mantenerse en latencia o replicarse con distintos ritmos. Bajo ese intrincado control podrían subyacer aspectos clave de la enfermedad

William A. Haseltine y Flossie Wong-Staal

La infección por el virus del SIDA transcurre en varias etapas. En la primera, el virus (el virus de la inmunodeficiencia humana, o HIV) suele replicarse prolijamente y aparecen partículas víricas libres en los fluidos que envuelven el cerebro y la médula espinal, así como en el torrente sanguíneo. Fiebre, salpullidos, síntomas parecidos a los del estado gripal y a veces molestias neurológicas pueden acompañar la primera andanada de la replicación del HIV. A continuación, y en unas pocas semanas, la cantidad de virus del sistema circulatorio y el líquido cerebroespinal disminuye considerablemente y desaparecen los síntomas iniciales. No obstante, el virus sigue presente, y no sólo se detecta en los linfocitos *T*4, la subclase de células del sistema inmunitario que inicialmente se consideraron objetivos únicos del ataque, sino también en otras clases de células inmunitarias, en células del sistema nervioso y del intestino y probablemente en algunas células de la médula ósea. De dos a diez años después del principio de ese período asintomático, se reanuda la replicación del agente y la infección entra en su fase final.

Subyacen a esa evolución variable unas interacciones complejas entre el HIV y sus células hospedadoras. El virus se comporta de forma diferente en función de la clase de la célula hospedadora y del nivel de actividad de ésta. En las células *T* puede permanecer en estado latente indefinidamente, inseparable de la célula y a resguardo del sistema inmunitario de la víctima; cuando se estimulan las células, el virus puede destruirlas liberando nuevas partículas. En otras células, piénsese en los macrófagos del sistema inmunitario o en sus precursores, los monocitos, el virus crece lenta pero continuamente, respetando la integridad de la célula, aunque alterando probablemente sus funciones.

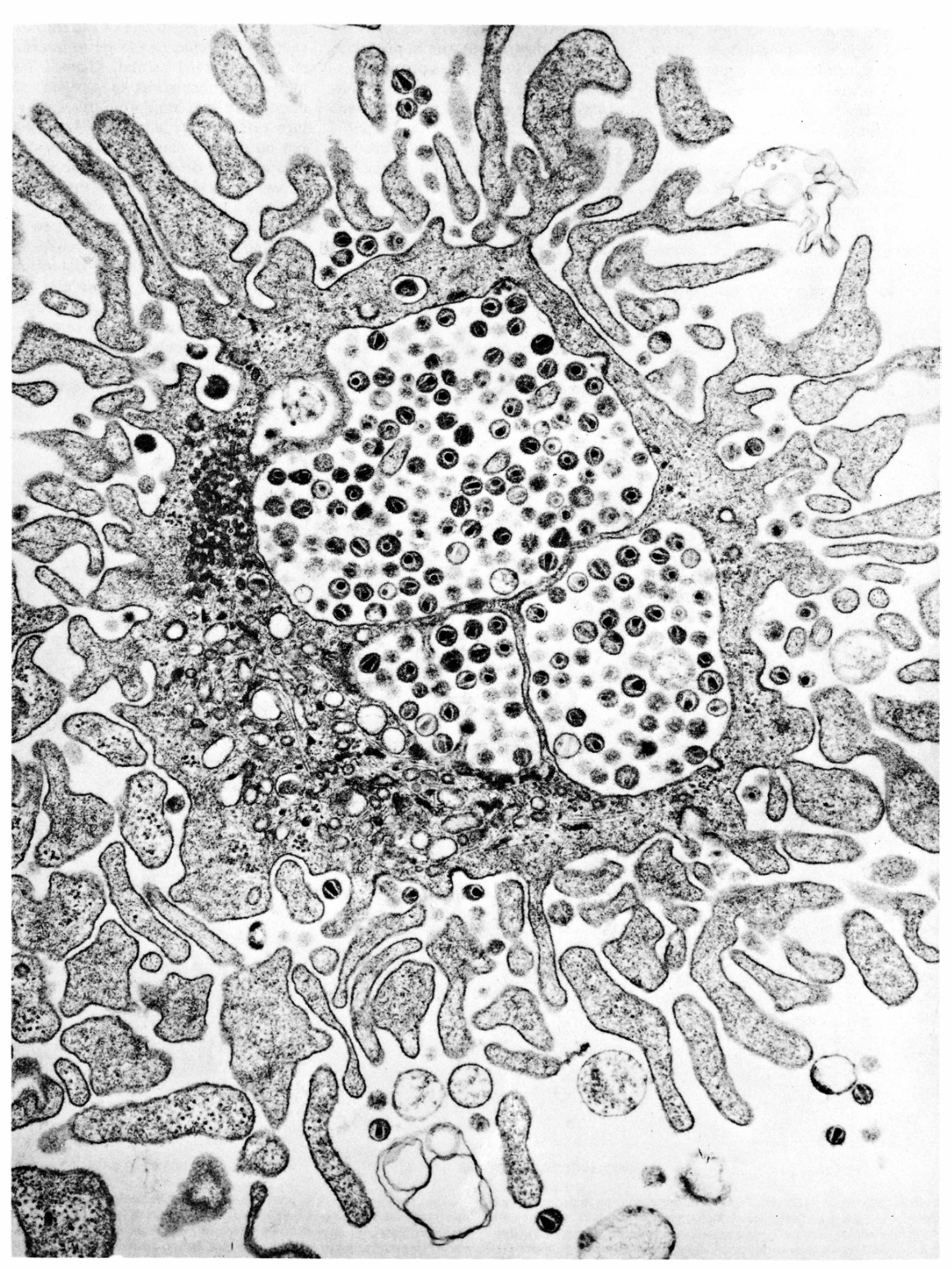
¿Cómo explicar ese comportamiento tan dispar y sus consecuencias destructoras? La respuesta se encuentra en el ciclo de vida del virus y en el pequeño paquete de instrucciones genéticas que lo controla. El contenido genético que determina la estructura y el ciclo del HIV es unas 100.000 veces menor que la información genética entera de una célula humana: sólo 9749 nucleótidos (la unidad que codifica la información en el material genético). Desde 1984, cuando empezó a disponerse de HIV en el laboratorio, se ha aplicado todo el poder de la biología molecular actual y de los análisis genéticos al conocimiento de ese pedacito de información genética. Los últimos cuatro años han sido testigos de numerosas sorpresas. El HIV regula su ciclo de vida mediante procesos nuevos y nunca vistos hasta el momento; su estudio puede resultar crucial para el control del SIDA y para comprender cómo regulan las células su crecimiento y su actividad.

En términos generales, el ciclo de vida del HIV coincide con el de los retrovirus. La denominación de estos agentes responde a que son capaces de invertir el flujo normal de la información genética. El material genético de las células es el ADN; cuando los genes se expresan, el ADN se transcribe a ARN mensajero (ARNm), que actúa seguidamente como molde para la síntesis de proteínas. Los genes de los retrovirus están codificados por ARN; antes de su expresión, el ARN debe convertirse en ADN. Sólo entonces se transcriben los genes víricos y se traducen en proteínas siguiendo la secuencia habitual.

El ciclo empieza cuando una partícula de HIV se une a la superficie externa de una célula e inyecta en ésta su nucleocápside, estructura constituida por dos cadenas idénticas de ARN, proteínas estructurales y enzimas que llevan a cabo los pasos posteriores del ciclo de vida. Una de las enzimas se ocupa de transformar la información genética vírica en ADN. La polimerasa del ADN fabrica primero una copia de ADN de cadena sencilla del ARN vírico. Una enzima emparentada, la ribonucleasa, destruye el ARN original; la polimerasa sintetiza una segunda cadena de ADN usando como molde la primera. (El complejo que forman la polimerasa y la ribonucleasa se conoce por transcriptasa inversa.)

La información genética vírica, ahora en forma de ADN bicatenario (la configuración en la que las células mantienen sus genes), emigra hacia el núcleo celular. Una tercera enzima vírica, la integrasa, lleva a cabo la inserción del genoma del HIV en el ADN de la célula hospedadora. A partir de ese

WILLIAM A. HASELTINE colabora con el Instituto Oncológico Dana-Farber, la Facultad de Medicina de Harvard y la Escuela de Salud Pública de Harvard. Se doctoró en biofísica por Harvard y empezó a interesarse por los retrovirus en 1972, siendo alumno de postdoctorado del Instituto de Tecnología de Massachusetts. Los proyectos actuales de investigación de Haseltine versan sobre el papel de los retrovirus en la leucemia, en las alteraciones del sistema nervioso y central y en el SIDA. FLOSSIE WONG-STAAL dirige la sección de genética molecular de las células hematopoyéticas del Instituto Nacional del Cáncer. Se doctoró en biología molecular por la Universidad de California en Los Angeles. Tras su ingreso en el instituto, en 1973, se interesó por el papel de los retrovirus y de los oncogenes en diversas enfermedades, interés que se acrecentó al descubrirse el primer retrovirus humano.



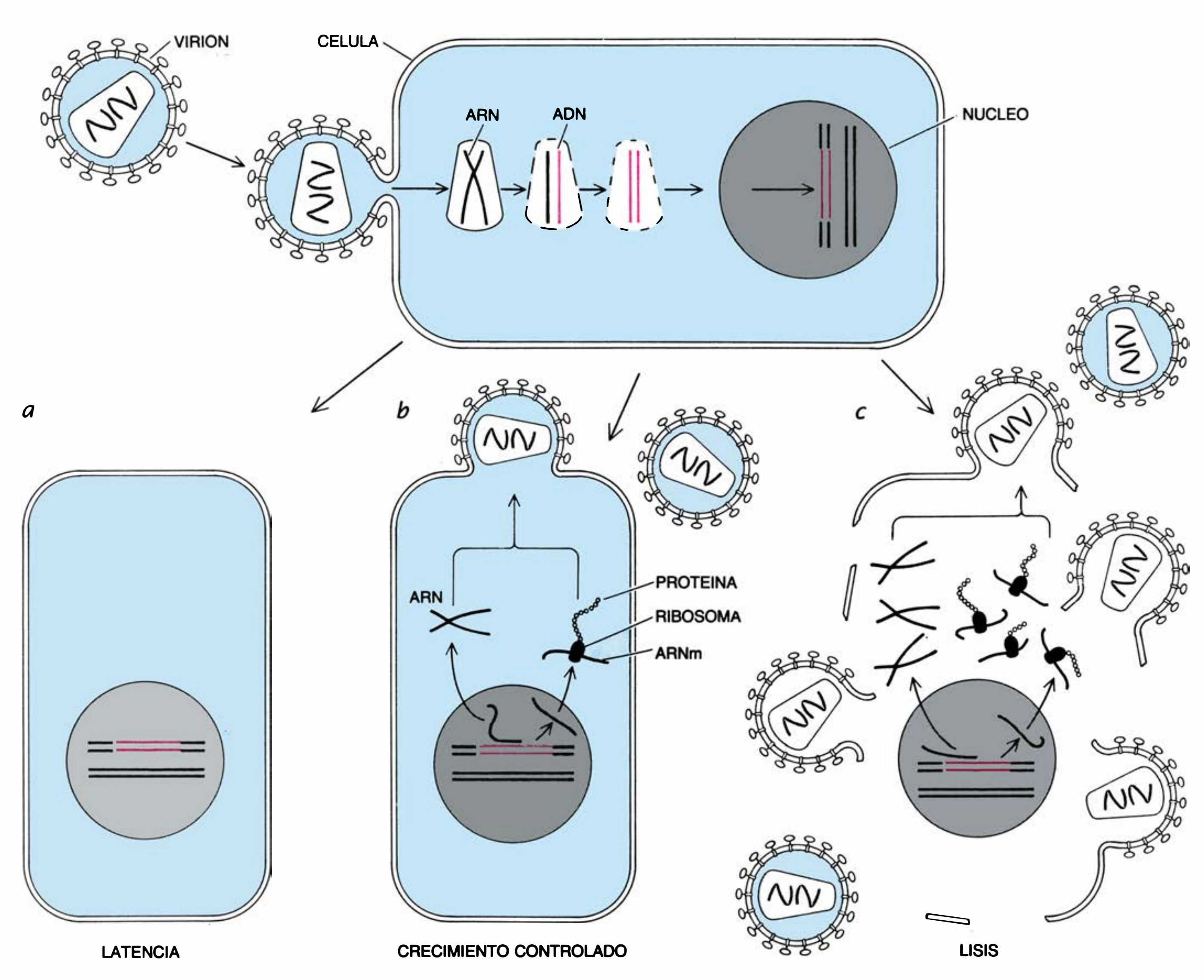
1. CULMINA el ciclo de vida del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) con la producción de nuevas partículas víricas. Una célula *T* de un cultivo *in vitro* libera partículas víricas acabadas de formar, que se distinguen en forma de pequeños discos con un núcleo oscuro. (Muchas de las partículas se encuentran dentro de vacuolas, pequeños sacos cerrados localizados en el citoplasma de la célula.) Los genes víricos responsables del desarrollo se hallan en el núcleo de la célula infectada. La micrografía electrónica fue realizada por Hans Gelderblom, del Instituto Robert Koch; el aumento es de unos 25.000 diámetros.

momento, el ADN vírico (el "provirus") se duplica conjuntamente con los genes de la célula cada vez que ésta se divide. Concluido el proceso, la infección se torna permanente.

La segunda mitad del ciclo de vida del virus —la producción de nuevas partículas víricas— ocurre esporádica y únicamente en algunas células infectadas. Da comienzo cuando, por mediación de enzimas celulares, ciertas secuencias de nucleótidos de las denominadas repeticiones terminales largas (LTR), regiones de ADN localizadas en los extremos del genoma vírico, inducen la síntesis de ARN a partir del ADN del virus integrado. Algunas moléculas de ese ARN constituirán el material genético de una nueva generación de virus. Otras hebras de ARN actuarán de mensajero, que la maquinaria celular traducirá en las proteínas estructurales de las nuevas partículas víricas y en las enzimas que contienen.

Las partículas, o viriones, están constituidas por múltiples copias de dos moléculas de proteínas distintas, en una relación próxima a 20 a 1. La más abundante es la precursora de la proteína de la nucleocápside que encerrará al ARN y las enzimas en los viriones completos. La otra molécula es mayor, contiene los mismos componentes estructurales, más unos segmentos adicionales de los que se formarán las enzimas víricas. Tras su síntesis, las dos proteínas migran a la periferia de la célula; un ácido graso une el extremo de cada una de ellas con la parte interna de la membrana celular. Cuando las moléculas precursoras se agregan, se unen entre sí y configuran una estructura esférica que abandona la célula por un proceso similar a la gemación. Dos cadenas de ARN vírico se introducen en el virión cuando éste toma forma.

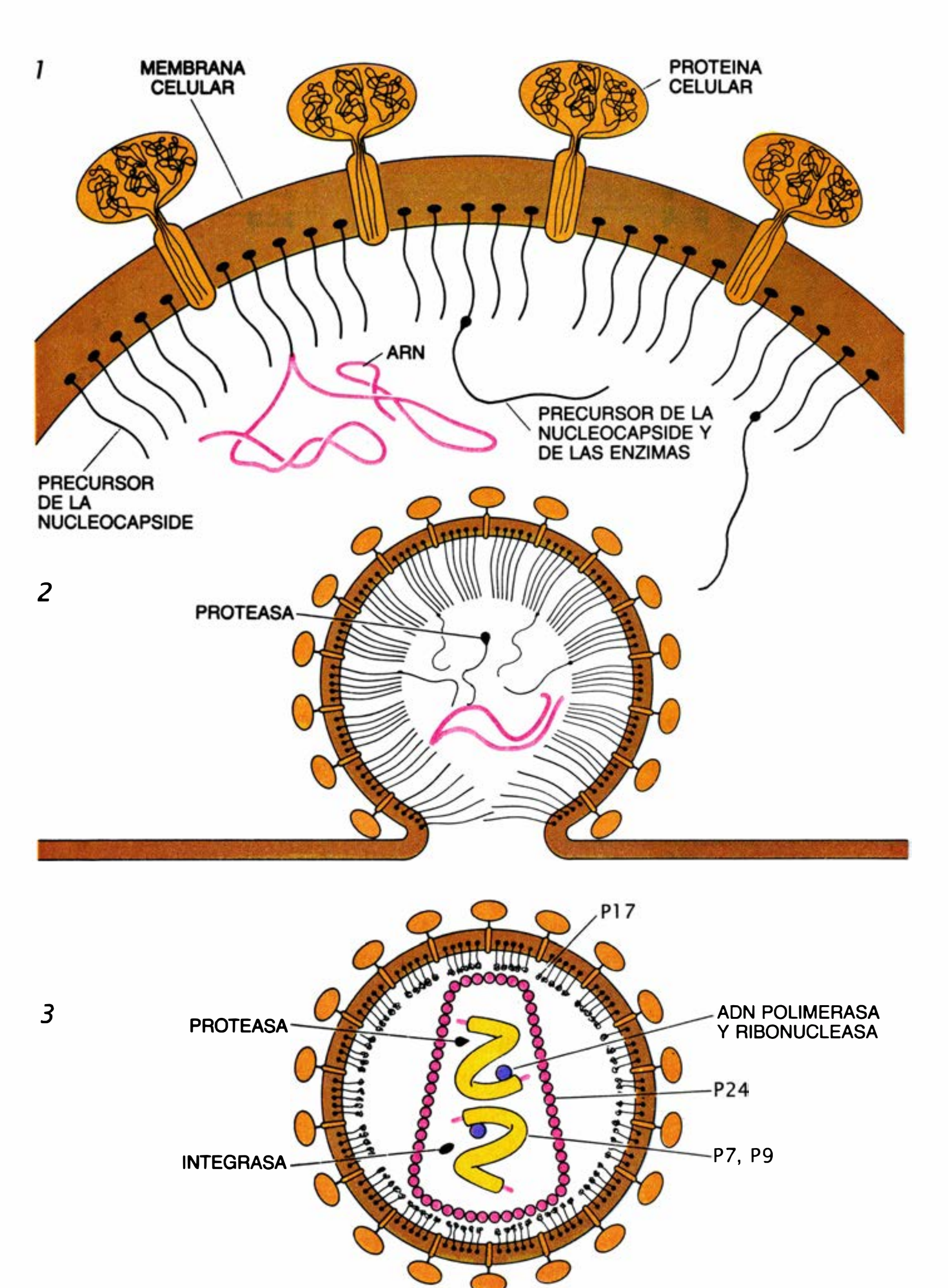
Una de las enzimas contenida en la proteína precursora mayor se ocupa del paso final de la producción del virus. Es una proteasa (una enzima que degrada proteínas), que corta su propia región no agregada y libera otras enzimas de la molécula precursora mayor (la ADN polimerasa, la ribonucleasa y la integrasa, así como más moléculas de



2. INFECCION por el HIV, que empieza (*arriba*) cuando un virión, o partícula vírica, se une a la superficie externa de una célula susceptible y se fusiona con ella introduciendo en su interior las proteínas de la nucleocápside y las dos cadenas de ARN vírico que constituyen su dotación genética. Las proteínas permanecen asociadas al ARN mientras éste se copia en ADN de cadena sencilla, que a continuación se duplica en un proceso simultáneo a la degradación del ARN original. El ADN de doble cadena (el "provirus") emigra hacia el núcleo y se integra en el propio ADN celular. El provirus puede permanecer en estado latente, sin dar señales de su presencia (*a*). Alternativamente, puede ordenar a los mecanismos celulares la copia de sus genes en forma de ARN, algunos de los cuales se traducirán en proteínas víricas en los ribosomas, unas estructuras celulares especializadas en la síntesis proteica. Las proteínas y el ARN adicional se ensamblan a continuación para dar lugar a más viriones, que saldrán de la célula por un mecanismo similar al de la gemación. Todo este proceso puede ser lento, originando tan sólo un descenso de la actividad metabólica del hospedador (*b*), o puede darse con tal rapidez que la célula se lise, o rompa (*c*).

proteasa). A continuación, divide los precursores cortos y lo que resta de los grandes en cuatro segmentos cada uno. Tres de ellos se condensan en una nucleocápside en forma de bala que rodea al ARN y a las enzimas, mientras que el fragmento restante permanece unido a la zona interna de la membrana celular.

Una vez completado el cierre de la nucleocápside, y a medida que brota de la célula, ésta se envuelve en un fragmento de membrana celular. La cubierta lleva el elemento estructural final del HIV: la proteína de la envoltura, que sobresale de la membrana a modo de diminuta espícula y que se sintetiza y se transporta hasta la superficie celular por una ruta independiente de la que siguen las proteínas de la nucleocápside. Cada espícula es un complejo de dos o tres unidades idénticas, constituidas a su vez por la asociación de dos componentes. Uno de ellos, denominado glucoproteína 120 (gp120) por su tamaño y por estar fuertemente glucosilado —revestido de azúcares—, permanece fuera de la membrana celular; el otro, gp41, se encuentra embebido en la membrana. Los complejos glucoproteicos, que el virus obtiene cuando adquiere su envoltura, resultan cruciales para la capacidad de infectar nuevas células por parte del HIV.

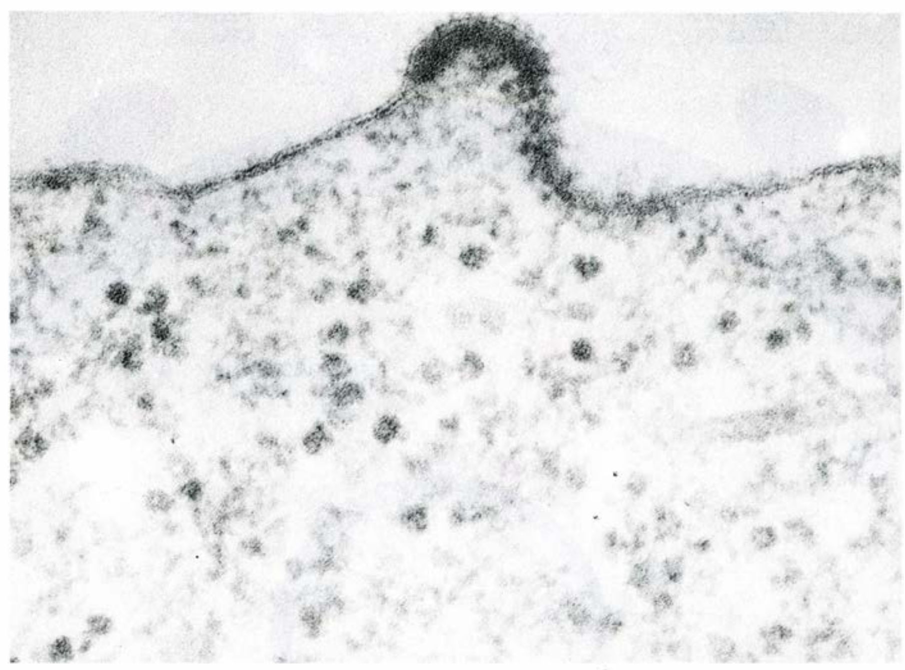


3. ENSAMBLAJE de un nuevo virión. Se lleva a cabo en la membrana celular. En la constitución de la partícula intervienen tres tipos de proteínas: la de la envoltura (un complejo de dos o tres unidades, constituida cada una por una molécula externa asociada con una molécula embebida en la membrana) y dos proteínas precursoras de diferente longitud (*1*). Cuando las proteínas se agregan en la membrana celular, se origina una pequeña protuberancia. Una molécula precursora arrastra dos cadenas de ADN vírico dentro del virión en formación y una proteasa, enzima que hidroliza proteínas, se desprende de un largo precursor (*2*). La proteasa completa la formación del virión originando otras enzimas —una integrasa, una ADN polimerasa y ribonucleasa, y más proteasas— a partir de precursores de gran longitud y dividiendo luego todos los precursores en cuatro partes. Una de las piezas (p17) permanece unida a la región de la membrana celular que rodea la partícula madura (*3*), y las otras tres (p24, p7 y p9) constituyen la nucleocápside.

Un refinado conjunto de controles genéticos determina el desencadenamiento de ese ciclo de replicación, así como su velocidad. Además de los tres genes que codifican las proteínas de la nucleocápside y de la envoltura, el genoma del HIV posee al menos otros seis genes. Algunos, o quizá todos, controlan la producción de proteínas víricas: uno acelera la síntesis de proteínas en general; otro incrementa solamente la producción de algunas proteínas y un tercero reprime la síntesis proteica. Puesto que los genes reguladores determinan proteínas, no sólo afectan a los genes estructurales, sino también a los propios genes reguladores, incluidos ellos mismos.

Su descubrimiento, obra de nuestros grupos del Instituto Oncológico Dana-Farber y del Instituto Nacional del Cáncer, así como de otros investigadores, constituyó una sorpresa. Los retrovirus animales estudiados hasta entonces no presentaban ese sistema de regulación. A comienzos de la década de 1980 se encontraron genes reguladores en dos retrovirus humanos, los de la leucemia HTLV-I y HTLV-II. Pero esos hallazgos no revelaron el número y la complejidad de los mecanismos de regulación del HIV.

El estudio de los mecanismos reguladores se ha realizado en parte observando el desarrollo de cepas del HIV en las que, por mutación, se había inactivado algún elemento regulador. Se ha averiguado la función desempeñada por los distintos elementos reguladores analizándolos aisladamente: transfiriéndolos por separado del HIV al material genético de líneas celulares de laboratorio. Cada gen regulador determina una proteína que interactúa específicamente con un elemento "receptor": una breve secuencia de nucleótidos situada en algún lugar del genoma. Ese tipo de actuación de la proteína reguladora se denomina en *trans*, pues ejerce su efecto sobre un punto alejado; la secuencia "receptora" afecta a los genes adyacentes, por



4. UNA PARTICULA del virus de la inmunodeficiencia humana emerge por un proceso de gemación de la superficie de una célula. La partícula se encuentra en el estadio de ensamblaje mostrado en la fase *2* de la figura 3; en esta micrografía, de 120.000 aumentos, apreciamos la proteína de la envoltura que tachona la región de la membrana celular que rodeará la partícula madura. La imagen es obra de Gelderblom.

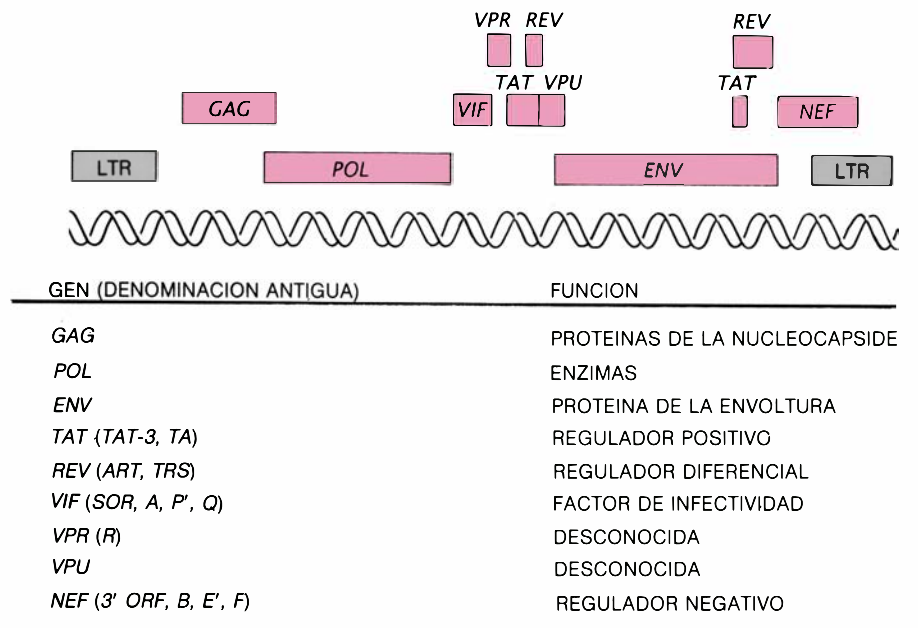
lo que se dice que actúa en *cis*. Por separado, o interconectados, los mecanismos de control pueden provocar la replicación explosiva del virus, un desarrollo moderado del agente o el estado de latencia.

El gen regulador *tat*, por *trans*-activador, es el responsable de la replicación en masa del virus que se advierte, por ejemplo, en las células *T*4 estimuladas por la exposición a un antígeno (una molécula extraña que dispara la respuesta inmunitaria). La estructura y los efectos del gen *tat* son insólitos. Consta de dos secuencias de nucleótidos muy distantes entre sí; tras su transcripción a ARNm, para que el fragmento transcrito se traduzca a proteína debe eliminarse el material genético intercalado. El efecto de la pequeña proteína que se obtiene es espectacular: multiplica por mil el nivel de expresión de los genes víricos respecto del que se observa en mutantes *tat* del HIV. El efecto estimulante se extiende a todas las proteínas víricas, a los dos componentes de las partículas del virus y a las proteínas reguladoras, incluida la propia proteína *tat*. Fruto de ese efecto estimulante, cuando se activa *tat* se produce rápidamente un enorme volumen de viriones.

La capacidad de actuación de la proteína *tat* depende de una breve secuencia de nucleótidos denominada TAR (secuencia receptora en *trans*), que se encuentra en un extremo del genoma vírico y está presente en el ARNm transcrito de cada gen del HIV. No se conocen ni el mecanismo exacto por el que interactúan la secuencia TAR y la proteína ni la forma en que dicha interacción dispara la síntesis de proteínas. Se ha propuesto que *tat* y TAR aumentan la transcripción de los ARNm de los genes víricos, la estabilidad del ARNm y la eficacia con que éstos se traducen a proteínas. Probablemente el sistema no sea exclusivo del HIV y se confía en que el conocimiento más profundo de estos mecanismos revele los procesos que regulan la expresión de los genes en los organismos superiores.

Mientras *tat* dispara la producción de proteínas víricas de forma indiscriminada, otro gen regulador, *rev* —el regulador de la expresión de la proteína del virión—, afecta a la diferenciación. Permite al virus integrado producir selectivamente proteínas reguladoras o componentes del virión. Además de la proteína *rev*, que como el producto *tat* se halla determinada por dos secuencias de nucleótidos no contiguas que se reúnen en la maduración del ARNm, el control *rev* incluye otras dos secuencias. Una impide que los transcritos que la contienen se traduzcan a proteína; la otra secuencia responde a la proteína *rev* y neutraliza el efecto represor de la primera.

La secuencia represora se denomina elemento de represión que actúa en *cis*, o CRS. Se forman secuencias CRS en los ARNm que especifican las proteínas del virión: las proteínas de la nucleocápside, las enzimas de replicación y la proteína de la envoltura. Los ARNm maduros, breves, de proteínas reguladoras como la *tat* y la propia *rev* care-



GEN (DENOMINACION ANTIGUA)	FUNCION
GAG	PROTEINAS DE LA NUCLEOCAPSIDE
POL	ENZIMAS
ENV	PROTEINA DE LA ENVOLTURA
TAT (TAT-3, TA)	REGULADOR POSITIVO
REV (ART, TRS)	REGULADOR DIFERENCIAL
VIF (SOR, A, P', Q)	FACTOR DE INFECTIVIDAD
VPR (R)	DESCONOCIDA
VPU	DESCONOCIDA
NEF (3' ORF, B, E', F)	REGULADOR NEGATIVO

5. ESTRUCTURA GENETICA del HIV, que contempla los nueve genes identificados hasta el momento, flanqueados en esta imagen por las repeticiones terminales largas (LTR). Las LTR, que no codifican ninguna proteína, sirven para iniciar la expresión de otros genes víricos. Solamente tres genes —*gag*, *pol* y *env*— codifican componentes de la partícula vírica; otros genes sirven para regular la expresión de estos genes del virión. Varios genes reguladores están organizados en regiones discontinuas del ácido nucleico; estas regiones de un mismo gen se unen tras el proceso de maduración de corte y empalme, que sufre el ARN obtenido directamente del ADN vírico (transcrito primario); de su traducción se obtienen proteínas. Puesto que el ADN puede leerse de tres modos distintos, en un mismo segmento de ADN pueden coexistir tres genes.

cen de la secuencia CRS. En ausencia de *rev*, CRS impide la acumulación de los ARNm inmaduros (es decir, los largos transcritos primarios) que codifican las proteínas del virión. En cambio, sí se forman y se traducen a proteína los ARNm truncados que determinan proteínas reguladoras y han perdido ya la secuencia CRS.

La presencia de la proteína *rev* restaura ese conmutador genético. La proteína, sirviéndose de una secuencia denominada CAR —que actúa en *cis* y responde a *rev* y que, igual que la secuencia CRS, se encuentra en los transcritos primarios— contrarresta el efecto de CRS. En estas condiciones, se acumulan transcritos primarios y se pasa de la producción de proteínas reguladoras a la síntesis de las proteínas que compondrán una nueva generación de virus. Así, el sistema *rev* controlaría el tránsito de la infección latente al crecimiento vírico activo.

Sin embargo, durante la replicación, la interacción entre los sistemas *rev* y *tat* mantendría bajo control la reproducción del virus. Los dos procesos pueden contrarrestarse: el producto del gen *tat* estimula su propia producción y la síntesis de proteína *rev*, mientras que esta última frena su producción y la de *tat*, pues favorece la acumulación de los transcritos primarios en vez de la de los ARNm ya procesados que originarían proteínas reguladoras. El resultado es una suerte de homeoestasis, caracterizada por el equilibrio de los niveles de *tat* y de *rev* y por una moderada producción del virus. Puesto que el crecimiento controlado le permite al virus reproducirse durante años sin matar las células hospedadoras, en los retrovirus que infectan especies longevas, como la humana, ese modo de regulación genética constituiría un rasgo adaptativo. En efecto, los restantes retrovirus humanos, HTLV-I y HTLV-II, presentan también controles del tipo *tat-rev*.

¿Cómo puede un mecanismo regulador favorecer alternativamente la síntesis de proteínas de dos grupos de genes diferentes? Los resultados de una serie de experimentos sugieren que la vía *rev* no afecta directamente la producción de ARNm o proteínas. Antes bien, actuaría controlando el transporte de los ARNm. La hipótesis considera la existencia de diversos subcompartimentos en el núcleo de las células infectadas; el destino de los ARNm dependería del subcompartimento al que fueran a parar.

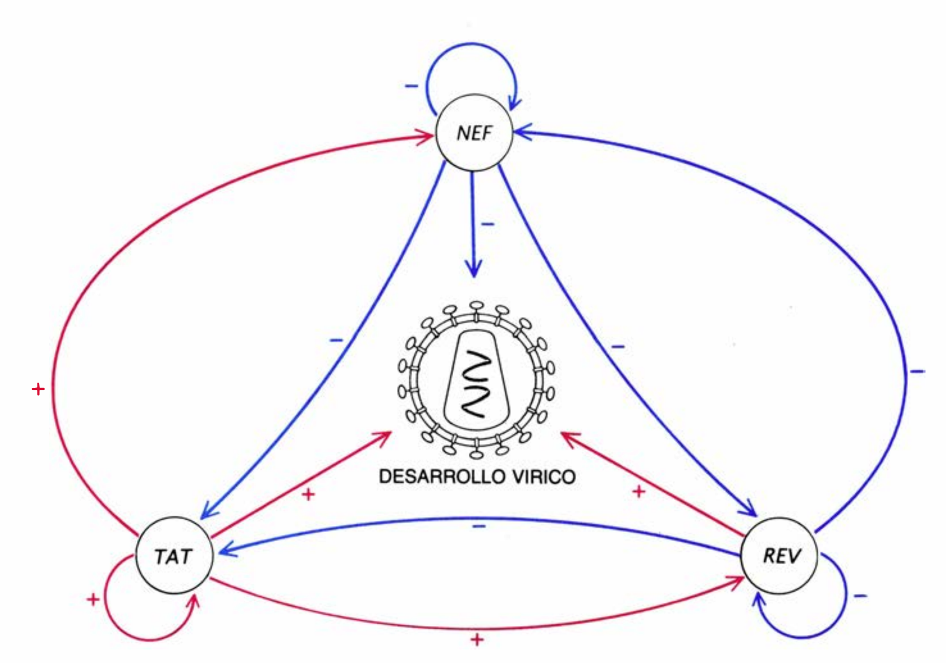
Según esta hipótesis, la secuencia CRS interactuaría con los mecanismos de transporte celular y confinaría los ARNm portadores de esa secuencia (los ARNm de las proteínas del virión) en un subcompartimento del núcleo que contendría las enzimas responsables de su procesamiento y potentes enzimas catalíticas. Allí, los transcritos primarios sufrirían el procesamiento que elimina las secuencias CRS o se degradarían. Los transcritos ya maduros, que en esa condición codificarían proteínas reguladoras, se exportarían del núcleo al citoplasma celular donde se llevaría a cabo la síntesis de proteínas.

Por el contrario, si se encontrara presente la proteína *rev*, la secuencia CAR neutralizaría la señal CRS. Los transcritos primarios serían enviados a subcompartimentos del núcleo donde escaparían al procesamiento y la degradación; desde allí se exportarían al citoplasma y propiciarían la síntesis de las proteínas del virión. En el marco de esta hipótesis, vale destacar que, en el núcleo de las células infectadas por HIV, la proteína *rev* no se encuentra distribuida de forma uniforme, como es de esperar si la proteína ejerce su efecto en un subcompartimento específico.

Además de un activador (*tat*) y un regulador selectivo (*rev*), HIV está equipado con un regulador negativo, que frena la transcripción del genoma vírico. El gen se conoce como *nef* (factor regulador negativo) y quizá sea el responsable de la capacidad del HIV de paralizar su desarrollo y permanecer en fase de latencia. La secuencia diana de la proteína *nef*, localizada en la repetición terminal larga del extremo del genoma vírico, se conoce por NRE (elemento regulador negativo). La secuencia NRE reprime la transcripción, incluso por cuenta propia; cuando se transfiere a células no infectadas un LTR vírico, si éste carece de la secuencia NRE se incrementa el ritmo de transcripción de los genes celulares. El producto *nef* amplifica el efecto de NRE.

Se ignora el procedimiento exacto que emplea la proteína *nef* para realizar eso. En contraste con las proteínas *tat* y *rev*, que se alojan en el núcleo, cerca de los genes del HIV que regulan, la proteína *nef* se ubica mayoritariamente fuera del mismo, en el citoplasma. De hecho, la molécula está unida a un ácido graso que probablemente la liga a la parte interna de la membrana celular. ¿De qué forma interactúa ese factor tan alejado con la secuencia NRE del genoma vírico?

La proteína *nef* parece ejercer su efecto mediante moléculas intermediarias elaboradas por la célula hospedadora. La proteína en cuestión lleva a cabo diversas actividades, similares a las de las moléculas que inician o participan en las vías de regulación propias de la célula, que convierten en procesos internos de la célula los mensajes químicos recibidos en la membra-



6. UNA RED DE INTERACCIONES entre los genes reguladores del HIV controla el crecimiento vírico. Mediante la proteína que codifica y la secuencia del genoma que responde a dicha proteína, cada gen no sólo afecta a los genes que determinan los componentes del virión, sino también a los otros genes reguladores y (por retroinhibición) a sí mismo. El gen *tat* ejerce un retrocontrol positivo y activa (*flechas rojas*) todos los genes del HIV; *nef* lleva a cabo un retrocontrol negativo y los reprime (*flechas azules*). El *rev* reprime los genes reguladores pero activa los de los componentes del virión, favoreciendo de ese modo la reproducción.

na. Por ejemplo, la bioquímica de la proteína *nef* recuerda la de los elementos celulares que desencadenan la activación de una proteína quinasa, una enzima que estimula numerosas respuestas celulares. Además, la proteína *nef* es otra proteína quinasa, que puede ser modificada por una proteína quinasa celular. Todas estas propiedades sugieren que la proteína *nef* actúa sobre algunos factores celulares que son los que en definitiva llevan el mensaje a la secuencia NRE del núcleo.

La función represora de la proteína *nef* se entrelaza con las actividades de otras vías reguladoras. El efecto contrapuesto de las vías *nef* y *tat* podría llevar a un prolongado equilibrio de la producción de ambas proteínas y a un crecimiento vírico controlado; una situación similar a lo que ocurre con las interacciones entre *rev* y *tat*. La interacción entre *nef* y *rev*, por el contrario, fomentaría la inestabilidad y constituiría la base de las extremas variaciones que presenta el HIV en su ritmo de crecimiento.

Ambas vías son bucles de retroalimentación negativa. La proteína *nef* frena su producción, así como la del producto *rev*, suprimiendo la transcripción de todos los genes víricos, mientras que la proteína *rev* consigue los mismos efectos reduciendo la síntesis de proteínas reguladoras en favor de las estructurales. Tal interacción posee las características de las respuestas del tipo todo o nada. Una elevada concentración inicial de proteína *nef* suprimiría toda posterior expresión de los genes víricos y el virus permanecería en estado latente; un elevado nivel inicial de *rev* eliminaría la subsiguiente producción de proteínas reguladoras (incluida *nef*) en favor de las proteínas estructurales y se pondría en marcha la replicación vírica.

Quizá se complique próximamente ese cuadro en el que tres mecanismos de regulación definen, interactuando, el nivel de desarrollo vírico. Recientemente se han identificado otros dos genes de HIV, *vpr* y *vpu*, que se muestran activos a lo largo de la infección. Acaso los productos de *vpr* y *vpu* también regulan la replicación vírica. En cualquier caso, los estudios sobre esas dos proteínas y su posible interacción con los factores reguladores ya conocidos se encuentran en una fase inicial.

Estos intrincados mecanismos de control del desarrollo del HIV no operan solos; se encuentran íntimamente interrelacionados con la fisiología de la célula hospedadora. Por ejemplo, el virus depende de la maquinaria celular para transcribir sus genes y obtener sus proteínas. En particular, es muy probable que algunos factores celulares contribuyan a la explosión replicadora del HIV dirigida por *tat* que se da cuando un antígeno estimula las células *T* infectadas. También deben responder a diferencias del entorno molecular del hospedador los diversos niveles de desarrollo vírico que se detectan en tipos celulares distintos. ¿Cuál es la base de esas influencias?

Un fenómeno clave a este respecto puede ser la interacción de proteínas celulares con las regiones LTR situadas en el extremo inicial del genoma vírico. Ciertas secuencias de las regiones LTR definen el sitio de inicio de la síntesis de ARN: el punto de partida para la transcripción de los genes víricos. Estas secuencias recuerdan las que se encuentran en los puntos de inicio de los genes celulares; al menos ocho de las proteínas que normalmente intervienen en la transcripción celular se unen al genoma vírico, bien en el punto de inicio de la transcripción, bien en zonas muy cercanas a éste. Probablemente, una sitúa la ARN polimerasa (la enzima celular que transcribe los genes a ARN) cuando empieza la transcripción, mientras que otras proteínas parecen acelerar el inicio de la síntesis de ARN.

Una proteína que reconoce las secuencias de iniciación del HIV desempeña un papel específico en la fisiología de las células *T* y en la de otros linfocitos. La proteína, NF-B, se activa cuando un antígeno estimula los linfocitos y empiezan a multiplicarse; según se cree, la proteína contribuye al crecimiento celular incrementando la transcripción. Se ha comprobado que la estimulación de las células *T* infectadas aumenta la unión de NF-B al genoma vírico. La activación de esta proteína podría constituir, pues, uno de los

7. CONTROL GENETICO del desarrollo del virus, ejemplificado por el sistema *rev*. El sistema incluye dos secuencias de nucleótidos, como CRS y CAR, que se encuentran en los ARN mensajeros (ARNm) que codifican los componentes de la nucleocápside del virus y de la envoltura. En la ausencia de proteína *rev* (*diagrama superior*), la secuencia CRS reprime la síntesis de proteínas a partir de estos ARNm, con lo que no se fabrican los componentes del nuevo virus. Sólo los ARNm procesados que codifican las poteínas reguladoras (los productos *rev*, *tat* y *nef*) y que carecen de la secuencia CRS se traducen a proteínas. Cuando se encuentra presente la proteína *rev* (*abajo*), ésta interactúa con la secuencia CAR anulando el efecto represor de CRS; se sintetizan entonces las proteínas del virión, con lo que se posibilita el desarrollo del virus.

medios por los que la estimulación de las células *T* desencadena el crecimiento vírico.

No todas las proteínas celulares que actúan en el genoma vírico ejercen un efecto estimulador; algunas reprimen la expresión de los genes víricos. La proteína vírica *nef*, por ejemplo, que actúa a distancia amortiguando la expresión de los genes víricos, delega en intermediarios celulares la función de llevar su señal a la secuencia NRE presente en el núcleo. Es más, la capacidad de esa secuencia para reducir la transcripción incluso en ausencia de la propia proteína *nef* quizá testimonie una interacción independiente con factores inhibidores producidos por la célula.

La constelación de factores celulares que actúa sobre el genoma vírico probablemente varíe en función del estado y de la clase de la célula hospedadora. Algunas células que no producen partículas víricas quizá carezcan de las proteínas necesarias para el inicio de la síntesis de ARN, con lo que el virus permanecería en fase de latencia. En otras células, el ritmo de multiplicación vírica podría estar limitado por un nivel reducido de factores de iniciación o por la abundancia de proteínas que inhiben la síntesis de ARNm. Así, la célula hospedadora crea, mediante su conjunto de factores de transcripción, un ambiente molecular que afecta a los sistemas de regulación propios del HIV.

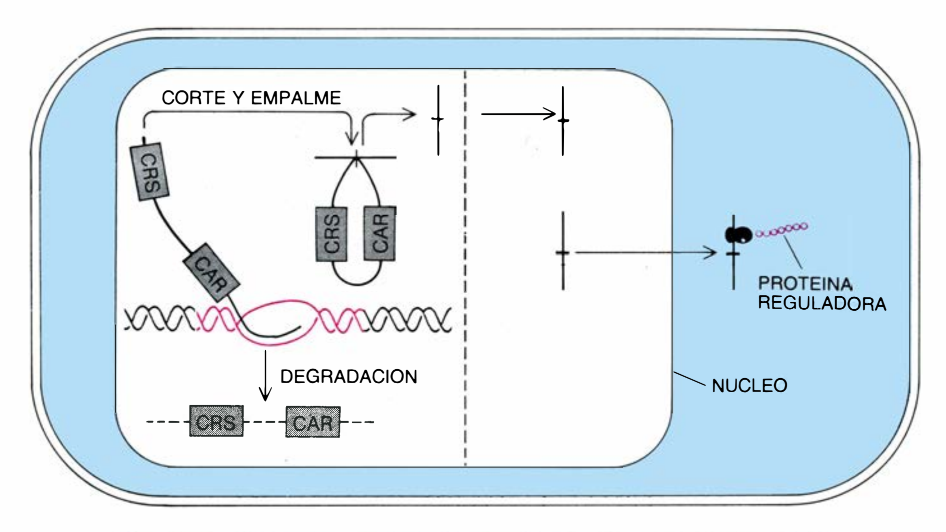
Después de que los diversos mecanismos comentados hayan desencadenado la producción de partículas víricas infecciosas, interviene un postrer gen. Denominado *vif*, por factor de infectividad del virión, codifica una pequeña proteína que se encuentra en el citoplasma de las células infectadas, en los fluidos que las envuelven y quizá también en las partículas víricas libres. La proteína *vif* capacita al virus que ha salido de una célula para llevar a cabo una ulterior infección en otra célula; las cepas de HIV portadoras de mutaciones que inactivan al gen *vif* producen viriones de morfología normal y que poseen el complemento genético de ARN entero y todas las enzimas de replicación, aunque son menos eficientes a la hora de infectar otras células.

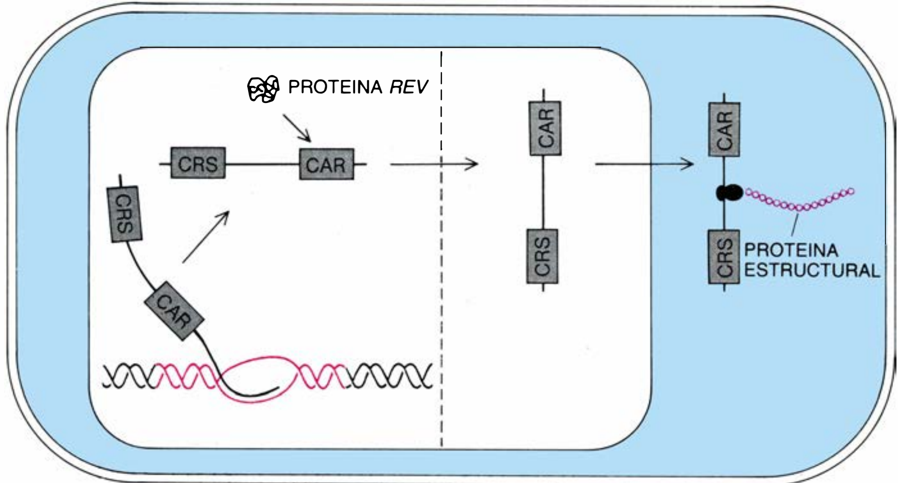
En ausencia de *vif*, los pasos iniciales de la infección son los siguientes: la proteína gp120, la parte más externa de la proteína de la envoltura que sobresale de la superficie del virión, se une a una proteína específica de la superficie de una célula sin infectar. Esta molécula receptora, CD4, abunda en la superficie de las células *T*4 y se encuentra también, aunque en menor cantidad, en todas las clases de células infectadas por el virus [véase "Infección por HIV: cuadro celular", por Jonathan N. Weber y Robin A. Weiss, en este mismo número].

Seguidamente, en el curso normal de los acontecimientos, un extremo de la proteína gp41, la parte de la proteína de la envoltura que se encuentra embebida en la membrana de la partícula vírica, perfora la membrana de la célula diana e inicia la fusión. (Debe también encontrarse presente el factor de fusión; la ausencia de este componente de la superficie celular evita la infección de ciertas líneas celulares aunque éstas contengan gran cantidad de CD4.) A continuación, la nucleocápside del virus penetra en la célula y el genoma vírico se copia en ADN y se integra en el núcleo celular.

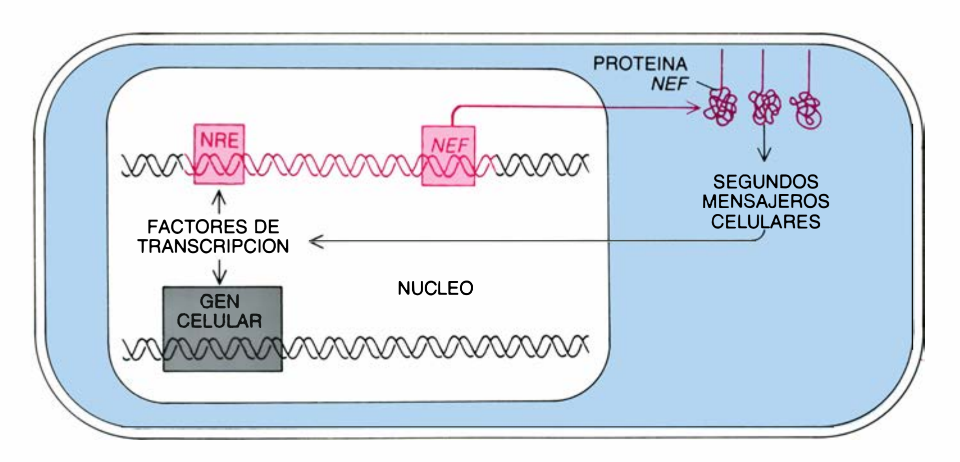
Aparentemente, en los virus que carecen del gen *vif*, una de estas últimas etapas resulta muy poco eficiente. No obstante, la ausencia del producto *vif* sólo dificulta la transmisión de las partículas víricas libres. El virus puede transmitirse todavía de una célula a otra en un proceso en el que la proteína de la envoltura vírica, presente en la superficie de una célula infectada, se une al receptor CD4 de otra sin infectar, produciéndose la fusión de las membranas celulares; esto último permite que penetren en la última célula, y la infecten, las nucleocápsides que ya se habían formado pero no habían gemado.

¿Cuál es la base molecular de las lesiones celulares que acompañan a este complejo ciclo de desarrollo y disemi-





8. POSIBLE MECANISMO del conmutador *rev*; depende del transporte selectivo de moléculas de ARNm. En ausencia de la proteína *rev* (*arriba*) todo ARNm que contenga la secuencia CRS queda retenido en un hipotético subcompartimento del núcleo, en el que madurará y se le eliminará la secuencia CRS o bien será degradado. Seguidamente, los transcritos procesados se transportarán al citoplasma, pasando por un segundo subcompartimento en el que son estables, y se traducirán a proteínas; como consecuencia del procesamiento sufrido, estos ARNm sólo darán lugar a proteínas reguladoras. La proteína *rev* interactúa con CAR anulando el efecto de la secuencia CRS (*abajo*). En estas condiciones, los trancritos primarios pueden transportarse al segundo subcompartimento y traducirse posteriormente a las proteínas del virión.



9. ACCION A DISTANCIA que caracteriza la regulación por parte del gen *nef*, que reprime el desarrollo del HIV. La proteína determinada por *nef* se encuentra en el citoplasma celular, unida probablemente a la superficie interna de la membrana celular. Sin embargo, parece que ejerce su efecto por medio de NRE, una secuencia localizada en el genoma vírico, en el núcleo. Según se cree, el sistema de señales de la célula y diversos factores llevan el mensaje de la proteína *nef* al núcleo. Al afectar la bioquímica de la propia célula, *nef* podría también alterar la expresión de los genes celulares. (Los dibujos son obra de George V. Kelvin.)

nación? La infección por HIV elimina prácticamente toda la población de células *T*4 y puede matar también a sus precursoras localizadas en el timo y en la médula ósea. Ese efecto se produce aunque, en un momento dado cualquiera, el número de células *T* infectadas es bastante bajo. Es más, el virus abunda igualmente en otras poblaciones celulares, como los macrófagos y los monocitos, pero mata relativamente pocas células de esos tipos.

Las propiedades de la proteína de la envoltura vírica explican en gran medida esas pautas de mortandad celular. La proteína de la envoltura produce directamente la muerte celular a través de dos vías, como mínimo. Cuando las partículas víricas salen, por gemación, de una célula infectada, la proteína de la envoltura del virus se une a las moléculas CD4 de la membrana celular que rodea el punto por el que el virión ha emergido, practicando agujeros en ella. En esas condiciones, la célula se hincha y muere. Para que las células infectadas mueran así se requiere una prolífica replicación vírica y una elevada concentración de CD4 en la superficie. Las células *T* infectadas satisfacen las dos condiciones; los macrófagos, monocitos y las células microgliales (las células estructurales del cerebro y la médula espinal) infectadas propician una discreta producción de partículas víricas y poseen pocas moléculas CD4. Por dicha razón, escapan a la destrucción que causa este mecanismo.

La proteína de la envoltura puede también ocasionar la muerte de las células *T*4 por otro método; el mismo proceso de fusión celular responsable de la transmisión del virus de célula a célula. Partiendo de una sola célula infectada, la fusión mediada por la proteína gp20 y la molécula CD4 persiste hasta afectar a unas 500 células no infectadas, que forman una gigantesca masa moribunda, un sincitio. La capacidad de este fenómeno para multiplicar el efecto de la muerte celular durante la infección podría ser la razón de que las células *T*4 desaparezcan rápidamente en los pacientes de SIDA, aunque en ningún momento contengan el virus en forma activa o latente más de una célula *T* de cada 1000.

En un tercer proceso de muerte celular, inducido por el propio sistema inmunitario, la proteína de la envoltura desempeña un papel indirecto. El sistema inmunitario de una persona infectada con el HIV fabrica anticuerpos contra la proteína de la envoltura, así como contra otras proteínas víricas, pero esa respuesta inmunitaria no elimina el virus ni lo inactiva. Los puntos funcionales importantes de la proteína de la envoltura parecen estar especialmente protegidos de los anticuerpos por la propia morfología de la proteína, su capa de moléculas de azúcar y la variación continua derivada de las mutaciones que sufre el gen que la determina [véase "Vacunas del SIDA", por Thomas J. Matthews y Dani P. Bolognesi, en este mismo número].

La respuesta inmunitaria a la proteína de la envoltura no sólo es incapaz de bloquear la enfermedad, sino que también puede resultar fatal para las propias células del paciente (como los macrófagos y los monocitos, a las que el HIV no mata directamente). Los anticuerpos que se han unido a la proteína de la envoltura (generalmente presentes en las células infectadas) pueden activar un conjunto de proteínas de la sangre (el sistema del complemento) que insta la lisis, o ruptura, de las células revestidas de anticuerpos. Una subclase de linfocitos, las células *T* asesinas, también puede responder a la proteína de la envoltura destruyendo las células infectadas. La proteína vírica podría hacer que incluso células no infectadas pasaran a ser objetivos de la destrucción inducida por el sistema inmunitario. Las células infectadas desprenden prestamente proteína gp120 que, libre, se une a la molécula CD4 de las células sin infectar, sensibilizándolas al ataque por agentes del sistema inmunitario.

La proteína de la envoltura constituye el único componente del HIV de cuyo papel en la mortalidad celular se tenga documentación. Sin embargo, las proteínas reguladoras quizá contribuyan también a la disfunción o muerte celular, alterando la expresión de genes víricos y celulares. Es probable, por ejemplo, que la proteína *nef*, que delega en algunos factores celulares el transporte de su mensaje de represión al genoma vírico, tenga efectos más amplios sobre la célula; *tat*, *rev* y quizás otros genes del HIV podrían también entorpecer el control genético de la célula. Entre los genes celulares que podrían verse afectados de ese modo se contarían los que dirigen la producción de los factores difusibles que colaboran en el mantenimiento de las funciones del sistema inmunitario.

Por ejemplo, macrófagos y monocitos liberan factores proteicos, como la interleucina-1 e interferones, que activan otras poblaciones celulares del sistema inmunitario. Los niveles anormalmente altos o bajos de estos elementos podrían alterar el comportamiento de sus células dianas e incluso producir su muerte. Las células del sistema nervioso central necesitan proteínas difusibles similares para su supervivencia, lo que apunta la posibilidad de que la alteración de las funciones de los macrófagos y monocitos podría ser la causa del deterioro neurológico apreciado en los pacientes de SIDA.

La información genética vírica que especifica todos esos procesos, desde la infección hasta la muerte celular, pasando por la replicación, es muy variable. Se han determinado las secuencias completas de nucleótidos de un amplio número de muestras del HIV aisladas en diferentes lugares y momentos. Algunas muestras difieren en no más del 1 o 2 por ciento de sus nucleótidos, mientras que otras presentan diferencias superiores al 25 por

ciento. ¿Cuál es la razón de esta sorprendente variabilidad?

La replicación del HIV incluye tres etapas en las que resultan propicias las mutaciones (la fuente de la variabilidad). La ADN polimerasa vírica carece de la capacidad de corregir los errores de replicación que poseen las enzimas celulares análogas, por cuya razón, quedan sin corregir los posibles errores de copia surgidos al convertirse el ARN vírico en ADN de cadena sencilla y posteriormente sintetizarse la cadena complementaria. Tampoco corrigen sus errores las ARN polimerasas celulares que fabrican el material genético de los nuevos viriones. Estas tres etapas son comunes en todos los retrovirus; por ejemplo, en un retrovirus de origen aviar se ha encontrado que presentan una media de una mutación por cada ciclo de replicación (igual que otros fenómenos menos problemáticos del proceso de replicación).

Con esta frecuencia se pueden producir variantes nuevas de HIV en cada infección. No obstante, y dejando de lado las diferencias en el curso de la enfermedad y las propiedades de trasmisión que pueden atribuirse a factores ambientales y sociales, el SIDA posee una remarcable constancia en todas las partes del mundo. ¿Por qué esa variabilidad del virus no se refleja en la naturaleza de la infección?

Muchas mutaciones originan partículas del HIV no viables, que por tanto se eliminan. La mayoría de las mutaciones que persisten se concentran en regiones del genoma que parecen desempeñar un papel funcional reducido. Así, la mayoría de las mutaciones no afectan a la estructura ni al ciclo vital del virus, de ahí que cepas que presentan diferencias genéticas bastante acusadas posean las mismas propiedades patológicas. En los virus mantenidos en cultivo aparecen mutaciones en los genes reguladores; algunas de ellas, por ejemplo, inactivan el gen regulador negativo *nef*, aumentando de ese modo el ritmo de multiplicación de la cepa mutante. Sin embargo, las mutaciones en los genes de regulación no parecen ser muy habituales en las infecciones naturales; de hecho, todos los pacientes fabrican anticuerpos contra la proteína *nef*.

No se está afirmando con ello que las mutaciones no desempeñen ningún papel en la patología del SIDA. En particular, la aparición de variantes del virus con mutaciones en los genes que codifican la envoltura puede afectar la progresión de la enfermedad en un individuo. Por ejemplo, los cambios registrados en la parte externa de la proteína de la envoltura denominada región hipervariable permitirían al virus escapar de la respuesta inmunitaria dirigida contra esta proteína, por cuya razón la selección natural los favorecerá. Las mutaciones que se den en otras regiones de la proteína pueden alterar la capacidad del virus para unirse o fusionarse con un tipo específico de células. Así, cuando se agota una población de células, la ventaja pasará a las variantes del HIV con mayor afinidad por otra población celular.

Estos son los rasgos moleculares del enemigo que se enfrenta a los clínicos y a los investigadores que están investigaando el desarrollo de vacunas y compuestos contra el HIV. La situación es desalentadora. El HIV puede colarse hacia el interior celular y permanecer allí largos períodos de tiempo. Su refinada regulación genética le permite mantener un estado atenuado, oculto al sistema inmunitario; replicarse lentamente, entorpeciendo quizá los controles genéticos de la propia célula, o iniciar una replicación masiva que cause la muerte de la célula infectada. Incluso en plena actividad, el HIV constituye un objetivo muy difícil para la respuesta inmunitaria, por culpa del diseño de la proteína de la envoltura y de la variabilidad que resulta de sus mecanismos de replicación, que carecen de capacidad de corregir los errores de la replicación.

La detallada descripción molecular del HIV revela, pues, todas las dimensiones del reto que representa el SIDA. Pero también pone de manifiesto los entresijos del ciclo vital del virus, algunos de los cuales pueden servir para crear estrategias de control. A buen seguro, en esta descripción se encuentran las semillas de la eventual derrota del HIV.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

STRUCTURE AND FUNCTION OF HUMAN PATHOGENIC RETROVIRUSES. William A. Haseltine, Ernest F. Terwilliger, Craig A. Rosen y Joseph G. Sodroski en *Retrovirus Biology: An Emerging Role in Human Diseases*, dirigido por Robert C. Gallo y Flossie Wong-Staal. Marcel Dekker, Inc., 1988.

CIS-AND *TRANS*-ACTIVATION OF HIV. Jay Rappoport y Flossie Wong-Staal en *Concepts of Viral Pathogenesis*, dirigido por Abner Notkins y Michael Oldstone. Springer-Verlag, en prensa.

THE CONTROL OF HUMAN RETROVIRUS GENE EXPRESSION, dirigido por B. Robert Franza, Jr., Bryan R. Cullen y Flossie Wong-Staal. Cold Spring Harbor Laboratory, en prensa.

Origen del virus del SIDA

El virus del SIDA no es único. Tiene parientes en el hombre y en los primates. Los estudios de esos virus afines señalan que algunos han evolucionado hacia una coexistencia no patógena con sus hospedadores

Max Essex y Phyllis J. Kanki

La aparición súbita y la expansión rápida de una enfermedad infecciosa desconocida, como ha sido el caso del SIDA, plantea cuestiones apremiantes: ¿cuál es el agente causal? ¿Qué estructura tiene éste y cómo actúa? Y, cuando se trata de un agente desconocido, ¿de dónde procede?

Nuestros trabajos se han centrado en el tercer problema, el origen de HIV, el virus del SIDA. Conviene aclarar que no nos propusimos delimitar el lugar o el grupo de personas que albergasen alguna forma vírica ancestral y reseguir la trayectoria que condujo al agente hasta provocar la pandemia del SIDA. Nuestro empeño se ha dedicado, por el contrario, al estudio de los virus emparentados con el HIV, para conocer su evolución hacia formas con propiedades características y letales que han desencadenado el SIDA.

Esos planteamientos superan el mero interés histórico del problema. En los tres últimos años, varios grupos de investigadores hemos identificado retrovirus afines al HIV en monos y seres humanos. Las peculiares propiedades biológicas de los virus alojados en hospedadores distintos pueden revelar aspectos interesantes de la patogenia del agente. A largo plazo, la selección evolutiva cursa a favor de la supervivencia de los dos protagonistas: el virus y el hospedador. Sin embargo, durante décadas o milenios pueden registrarse alteraciones de esa relación entre virus y hospedador; el desencadenamiento de una enfermedad letal causada en hospedadores sensibles por un patógeno virulento tiende a producir cepas víricas menos virulentas y hospedadores más resistentes. El conocimiento y la comprensión de esos acontecimientos en el caso de otros virus quizá revele procedimientos para controlar el virus del SIDA y su enfermedad.

MAX ESSEX y PHYLLIS J. KANKI trabajan en la Escuela de Salud Pública de Harvard. Essex dirige el departamento de biología del cáncer y el nuevo Instituto del SIDA de Harvard. Kanki es investigadora del citado instituto. Essex es doctor en veterinaria por la Universidad estatal de Michigan y doctor en ciencias por la de California en Davis. En su laboratorio se han descubierto las proteínas de la envoltura del retrovirus humano, de gran importancia para la preparación de las futuras vacunas del SIDA. En 1986 se le concedió el premio Lasker de investigación clínica médica, que compartió con Robert C. Gallo y Luc Montagnier. Kanki es doctora en veterinaria por la Universidad de Minnesota y licenciada en ciencias por la Escuela de Salud Pública de Harvard. En 1983, después de haber trabajado en el Centro Regional de Investigación de Primates de Nueva Inglaterra, se incorporó al laboratorio de Essex. En la actualidad dirige una línea de investigación sobre la biología del HIV-2 en Africa occidental.

Para abordar el origen del HIV podemos empezar por buscar virus similares en primates no humanos. Monos y antropoides constituyen a menudo los únicos animales que, humanos aparte, resultan sensibles a virus de gran importancia en la patología del hombre, por ejemplo, los de la fiebre amarilla y de Marburg. En algunos casos se cree incluso que los monos silvestres actúan como reservorios de patógenos y constituyen la fuente de infecciones humanas.

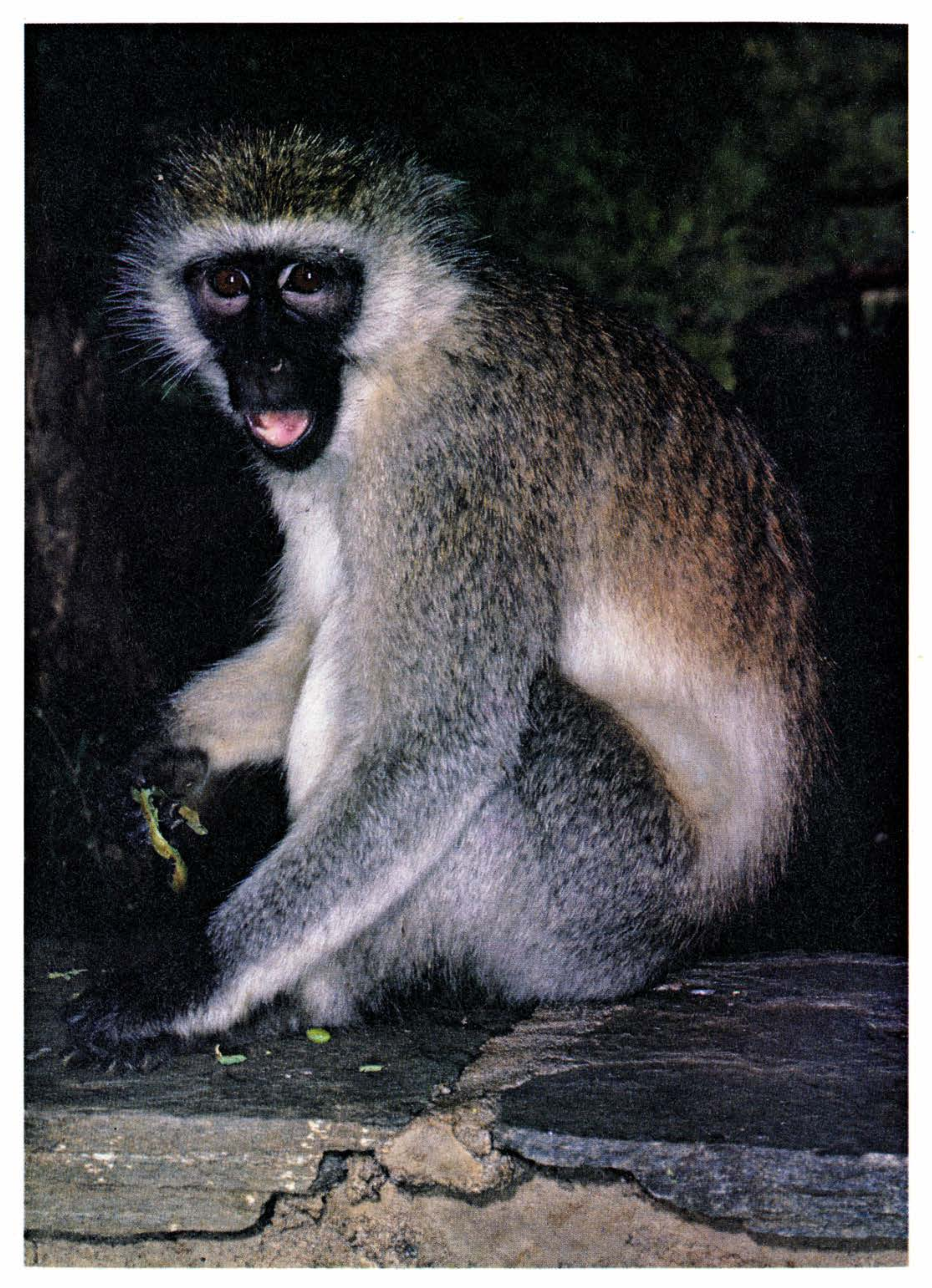
La investigación de virus de monos emparentados con HIV contaba con un precedente: el descubrimiento en un primate del equivalente de un retrovirus humano. Los primeros retrovirus descritos provistos de capacidad infectante en seres humanos (en 1980, por Robert C. Gallo, del Instituto Nacional del Cáncer) fueron dos virus *T*-linfotróficos: HTLV-I (responsable de una forma singular de leucemia/linfoma de las células *T*) y otro, muy semejante, denominado HTLV-II. Dos años más tarde, Isao Miyoshi, de la Universidad de Kochi, describía en el macaco japonés un virus de características parecidas, al que denominó STLV, o virus *T*-linfotrófico símico.

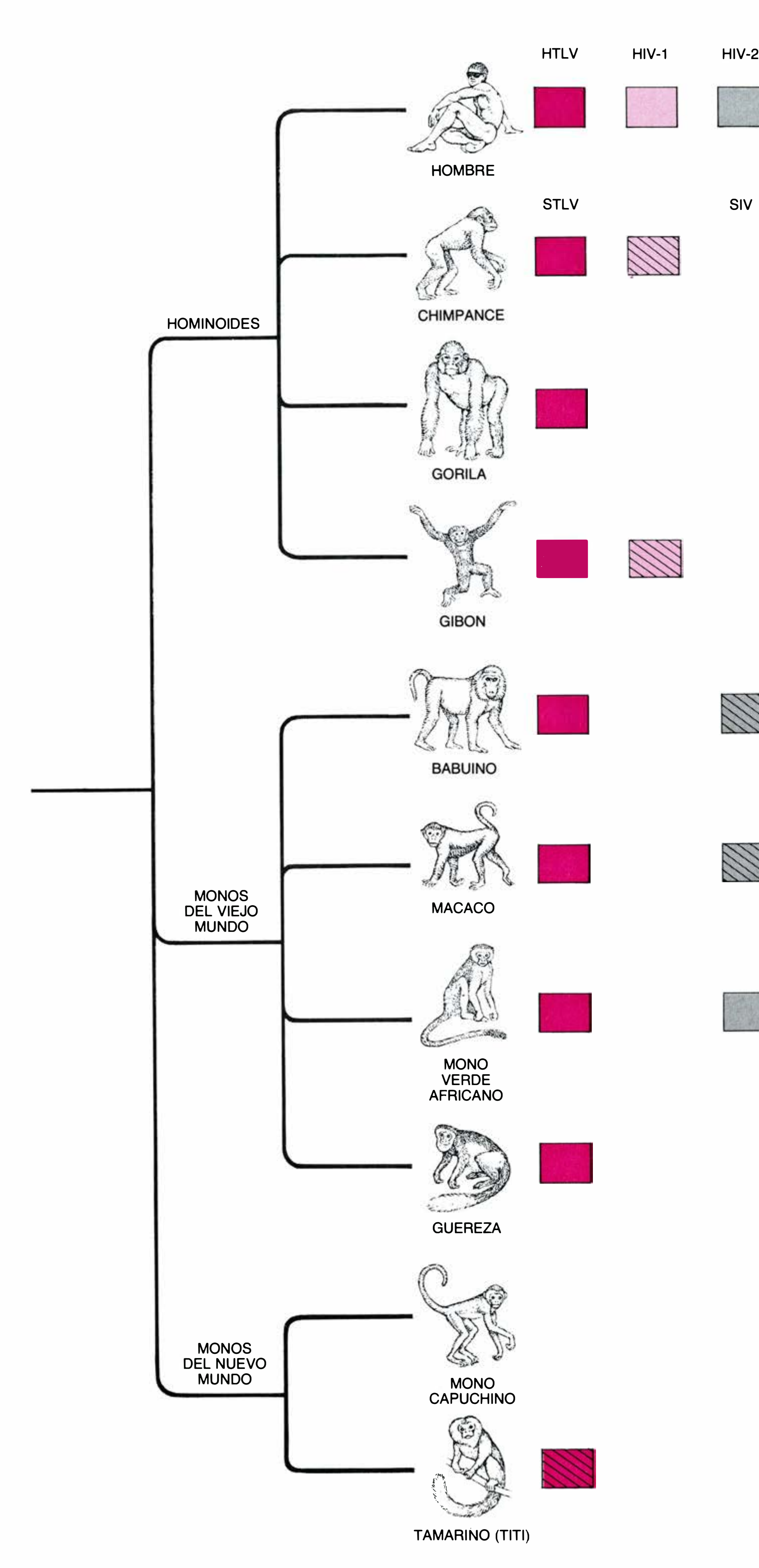
HTLV y STLV inducían, ambos, la inmortalidad en los linfocitos *T* de cultivos de laboratorio (rasgo que presentan las células transformadas en cancerosas). Las proteínas de los dos tipos de virus eran muy similares, hasta el punto de que los anticuerpos inducidos en sus hospedadores por las proteínas de uno podían reconocer las del otro, fenómeno conocido como de reacción cruzada. El material genético de STLV se organizaba de modo similar al del virus HTLV y del 90 al 95 por ciento de su secuencia de nucleótidos era idéntica u homóloga a la de este segundo virus. Tal proximidad molecular se acompañaba de semejanzas en sus propiedades biológicas.

Al estudiar macacos asiáticos del Centro Regional de Investigación de Primates de Nueva Inglaterra, Southborough, Massachusetts, encontramos que las poblaciones de monos afectados de linfoma maligno (cáncer de las células linfoideas) presentaban un índice de infección por virus STLV mayor que las poblaciones de macacos sanos. Parecía, pues, que STLV era capaz de provocar un linfoma similar al cuadro producido por el HTLV en humanos.

El descubrimiento del STLV aceleró una serie de estudios dirigidos a la determinación y distribución del virus entre las especies de primates del mundo entero; se pretendía con ello encontrar indicios sobre el origen geográfico y

1. MONO VERDE AFRICANO, que constituye la mayor reserva del virus de la inmunodeficiencia de los simios (SIV), un pariente del virus del SIDA; en varias poblaciones de monos verdes africanos los niveles de infección por ese agente detectados oscilan entre el 30 y 70 por ciento. Se desconocen las razones por las que este virus no causa enfermedad entre los monos verdes africanos y en cambio produce el SIDA de los simios (SIDAS) a los macacos asiáticos que se encuentran estabulados en centros de investigación.





evolutivo del HTLV. El virus símico se aisló en antropoides y monos del viejo mundo, habitantes de Africa y Asia. Varios estudios serológicos basados en la detección de anticuerpos específicos en muestras de sangre revelaron que el índice de infección de esas especies oscilaba del uno al 40 por ciento. Los estudios genéticos de los virus STLV aislados de primates africanos y asiáticos mostraron que el virus humano se encontraba más estrechamente emparentado con los virus símicos obtenidos del chimpancé y del mono africano (con los que presentaba una homología del 95 por ciento), que con los aislados del macaco asiático (homología del 90 por ciento). Tales datos permitían sospechar que el virus africano había desempeñado el papel principal en el origen y evolución de los HTLV humanos.

Según una hipótesis del origen del HTLV, la diferencia del 5 por ciento entre las secuencias genéticas del HTLV y el STLV resultó suficiente para excluir la posibilidad de que el virus del mono infectara la población humana con posterioridad a la separación de los primates en las dos ramas, del Nuevo y del Viejo Mundo, ocurrida durante el Eoceno, hace 40 millones de años. Por consiguiente, el HTLV habría aparecido hace mucho tiempo, a partir de un virus que infectase a un primate ancestral del que derivarían los antropoides.

Sin embargo, si ese fuera el caso, la evolución paralela del STLV y el HTLV en sus respectivos hospedadores habría tenido que ser virtualmente idéntica, pues en la actualidad ambos difieren en menos del 5 por ciento. Muchos de nosotros consideramos improbable que los retrovirus hayan mantenido tal similitud tras millones de años de evolución en varias especies de hospedadores, sometidos a su vez al cambio evolutivo.

Ello sugiere que los primates podrían haber infectado poblaciones humanas con una versión del STLV en tiempos más próximos, durante los últimos 40 millones de años. En ese sentido, Gallo

2. PRIMATES Y RETROVIRUS que los infectan. (El diagrama no pretende reflejar las secuencias ni cronologías de las ramificaciones evolutivas.) STLV, el primer retrovirus de los monos descrito, no se encuentra en los monos del Nuevo Mundo; surgió después de separarse éstos del linaje principal de primates. El SIV infecta a los monos verdes africanos que viven en libertad. Los símbolos rayados denotan las especies que se han infectado experimentalmente. HIV-1 y HIV-2 infectan la especie humana y ciertos primates en condiciones experimentales.

ha propuesto que el HTLV se originó en Africa, donde infectó simultáneamente poblaciones humanas y de primates, extendiéndose al continente americano a través del comercio de esclavos y al archipiélago japonés, que constituye otra área endémica, llevado por marineros y comerciantes portugueses. Con independencia de cómo se asociaron a sus hospedadores STLV y HTLV, los datos no dejaban lugar a dudas de que sus orígenes se encontraban estrechamente vinculados.

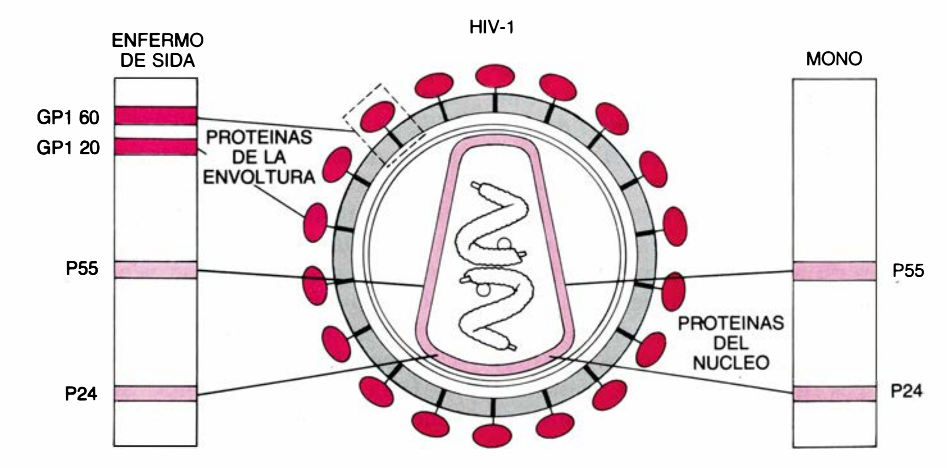
Esos antecedentes nos animaron, tras haberse identificado el virus del SIDA, a emprender la búsqueda de un virus símico emparentado con el HIV. En 1984 iniciamos el examen serológico de numerosos primates. Cualquier virus que los infectara y guardara parentesco con el HIV compartiría con éste algunas proteínas o determinantes antigénicos (los denominados epitopos de reacción cruzada). Cuando en un animal infectado se encontrara una proteína afín a HIV, produciría anticuerpos que darían reacción cruzada frente a esos epitopos; y nosotros detectaríamos esos anticuerpos en la sangre de los monos. Pronto los hallamos en muestras de sangre de macacos asiáticos (*Macaca* ssp.) estabulados en el centro de primates de Nueva Inglaterra; con ello se evidenciaba la presencia en monos de virus emparentados con el HIV.

Paralelamente, veterinarios patólogos de algunos centros de primates de Estados Unidos señalaron la aparición, en monos, de brotes epidémicos de una enfermedad parecida al SIDA. El mal (SIDAS, o SIDA de los simios) sólo se observó en macacos asiáticos. Nuestro grupo logró identificar anticuerpos afines al HIV en los macacos enfermos de SIDAS. Luego, en colaboración con Norman L. Letvin, Ronald C. Desrosiers y Muthiah D. Daniel, del centro de Nueva Inglaterra, aislamos y caracterizamos los virus responsables de esa infección, que hoy se conoce como virus de la inmunodeficiencia símica (SIV).

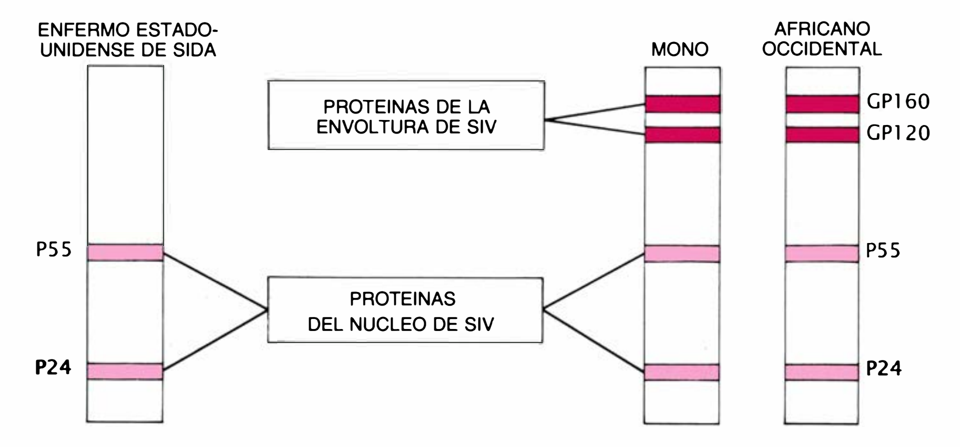
Tal como habían sugerido los estudios con anticuerpos, era muy similar al HIV. Infectaba el mismo subgrupo de linfocitos (CD4) que el virus humano. Las propiedades biofísicas y bioquímicas de sus proteínas mostraban un notable parecido con las de HIV. Los anticuerpos procedentes de enfermos de SIDA presentaban reacciones cruzadas con las proteínas del virus SIV, igual que los del mono habían reconocido las proteínas del HIV. Los anticuerpos humanos mostraban un alto grado de reactividad frente a la principal proteína de la nucleocápside del virus SIV, pero la reacción era muy baja con las glicoproteínas de las envolturas de la superficie del virus del mono. Es peculiar de los retrovirus que las proteínas de su parte interna sean las que más se conserven; son características del grupo específico, esto es, tienden a ser compartidos por los miembros de un grupo de virus. En cambio, las proteínas de la envoltura son las que se conservan menos, son más específicas del tipo, es decir, son características de cada virus del grupo.

Estudios genéticos posteriores han demostrado que el parentesco de las secuencias de nucleótidos de SIV y de HIV es del orden del 50 por ciento. En ambos virus, la organización de los genes estructurales y de los genes reguladores es virtualmente idéntica. Las excepciones más notables se refieren al gen *vpx* de SIV, ausente en HIV, y al gen *vpu* de HIV, que no se encuentra en SIV. Del mismo modo que en los humanos infectados por HIV, en los macacos infectados por SIV se registraba un descenso de los linfocitos *T*4, con la subsiguiente aparición de inmunodeficiencia. Los animales morían a consecuencia de infecciones oportunistas, muy similares a las que se dan en el SIDA. Todo ello mostraba un fuerte paralelismo con el HIV. Así, pues, el SIV

3. REACCIONES CRUZADAS entre tipos de virus que guardan relación de parentesco. Cada virus presenta sobre la superficie de su envoltura exterior proteínas con especificidad de tipo, exclusivas del agente, y proteínas con especificidad de grupo, que se comparten entre virus afines. Algunos determinantes antigénicos, o proteínas específicas del grupo, son comunes a los dos virus (epitopos). Los individuos infectados por el virus *X* desarrollarán anticuerpos que reconocerán a los epitopos de un virus *Y* emparentado.



4. VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA DE LOS SIMIOS (SIV), descubierto en ensayos serológicos. Los enfermos de SIDA presentan anticuerpos que reaccionan con las proteínas de la envoltura del HIV-1 (gp120 y su precursora gp160) y proteínas del núcleo (p24 y su precursora p55). Los macacos asiáticos afectados de SIDAS y los monos verdes presentan anticuerpos que reconocen a las proteínas del núcleo del HIV-1 (que suelen ser las proteínas de mayor reactividad de los retrovirus). Esa respuesta inmunitaria cruzada entre tipos víricos distintos demostró que los monos habían sido infectados con un virus afín al HIV-1.



5. SE DESCUBRIO EL HIV-2 en ensayos serológicos con proteínas del SIV. En la sangre de sidosos norteamericanos sólo se detectaron anticuerpos para las proteínas del núcleo, lo que resulta coherente con el parentesco, del 50 por ciento, existente entre SIV y HIV-1. Pero los monos infectados con SIV presentaban anticuerpos para el núcleo y para la proteína de la envoltura. Se comprobó que también poseían anticuerpos contra esos dos tipos de proteínas las personas pertenecientes a grupos de alto riesgo de Africa occidental: las había infectado un virus humano estrechamente vinculado al SIV y al HIV-1. Se trataba de HIV-2.

representaba un sistema propicio para realizar los ensayos preliminares de la preparación de fármacos y vacunas contra el HIV.

Durante nuestros estudios del SIV, en 1985, vimos que las semejanzas mostradas entre el virus de los simios y el humano abogaban por su parentesco. Nos preguntamos, entonces, si la distribución geográfica del virus símico podría ofrecer indicios razonables sobre el origen del virus del SIDA. La mera existencia de un virus afín en monos inmunodeprimidos, mantenidos en cautividad en instalaciones norteamericanas de primates, no informaba demasiado al respecto. El virus de los monos podía haberse transmitido por manipulaciones experimentales o a través de otras especies de macacos estabulados en las mismas dependencias.

Por consiguiente, investigamos la posibilidad de que los macacos silvestres del continente asiático albergasen también el SIV. Los estudios seroepidemiológicos de macacos silvestres y cautivos no revelaron la presencia de SIV o de agentes del tipo del HIV. Varios grupos de investigadores confirmaron que la infección por SIV se limitaba, en el macaco asiático, a pequeñas poblaciones de monos cautivos que presentaban un índice elevado de SIDAS. Todo apuntaba a que el SIV no infectaba de un modo natural a los monos silvestres asiáticos. Resultaba, pues, verosímil que los macacos del centro de investigación de primates se hubieran visto expuestos al SIV encontrándose en cautividad.

Si los macacos asiáticos no constituían el hospedador natural del SIV, ¿cuál era éste? Y de haberla, ¿qué relación guardaban los virus de los primates con la aparición del HIV en las poblaciones humanas? En 1985, los niveles superiores de HIV se registraron en Estados Unidos y en Europa, pero inquietantes informes sobre Africa central señalaban un elevado nivel de infección por HIV y de SIDA, al menos en algunos centros urbanos. Eran tales los índices de infección, que muchos especialistas consideraron que la epidemia centroafricana de SIDA debía ser anterior a la aparición de la enfermedad en el resto del planeta. Bajo la hipótesis de que la distribución del HIV en poblaciones humanas estaría correlacionada con la distribución de virus afines en monos, nos pareció importante verificar si esos virus se encontraban en las especies africanas de primates.

Partiendo del planteamiento anterior, se consideró oportuna la obtención de muestras de sangre de primates africanos representativos: chimpancés (*Pan troglodytes*) en libertad y en cautividad, monos verdes africanos (*Cercopithecus aethiops*), babuinos (*Papio* spp.) y mono patas (*Erythrocebus patas*). Se analizó en las muestras la presencia de anticuerpos que reaccionaran con proteínas del SIV de macacos. No hallamos rastro de infección por SIV en el chimpancé, babuino ni patas. Sin embargo, más del 50 por ciento de la población libre del mono verde africano presentaba señales claras de infección por un virus SIV.

Hasta la fecha hemos analizado muestras tomadas de millares de monos verdes africanos cazados en diversas regiones del Africa subsahariana y de otras poblaciones y estabulados en distintos centros de investigación del mundo entero. Hemos comprobado un nivel de infección por SIV del 30 al 70 por ciento. Sin embargo, no muestran signos de inmunodepresión ni de SIDAS. Más aún, a pesar de los elevados índices de infección detectados, las diversas subespecies del mono verde se cuentan entre los primates africanos ecológicamente mejor adaptados, señal de que estos elevados porcentajes infectivos no han ejercido una presión selectiva a largo plazo, adversa contra esas especies.

Se ignoraba (y sigue ignorándose) la razón de que el SIV fuera endémico en las poblaciones libres de monos africanos y no les afectara, mientras que lo portaban también las poblaciones de macacos asiáticos en cautividad y en éstos sí provocaba la enfermedad. La aporía señalaba una línea de investigación. Parecía verosímil que los monos cautivos se hubieran infectado por vez primera al quedar expuestos accidentalmente a una coexistencia estabulada con monos africanos. El que un virus absolutamente inocuo para los monos africanos causara estragos en monos asiáticos expuestos al mismo indicaba que algunas cepas de SIV, por lo menos, conservaban todavía un potencial de virulencia considerable. Las especies africanas infectadas deben haber adquirido mecanismos que impidan desarrollar la enfermedad a un agente patógeno potencialmente letal. Algunas cepas del SIV quizá hubieran evolucionado hacia una coexistencia con sus monos hospedadores.

Existe un cierto paralelismo entre la diferente sensibilidad ante el SIDAS de monos verdes y de macacos y la distinta sensibilidad ante el SIDA de chimpancés y de humanos. Los chimpancés son los únicos animales que sufren la infección experimental por HIV aislado de pacientes del SIDA. Pero, al contrario de lo que sucede con el hombre, el virus no parece causarle la enfermedad letal. ¿Acaso, nos preguntamos, los chimpancés se habían vuelto resistentes al virus del SIDA? Si así fuera, ¿podría deberse a que los chimpancés poseyeran una experiencia evolutiva con algún pariente cercano del HIV, un agente que acaso fuera el precursor evolutivo inmediato del HIV?

Los retrovirus tienden a coexistir con sus hospedadores naturales asegurándose la supervivencia de ambos. En el caso de algunos retrovirus de roedores y pollos, se ha producido tal adaptación mutua, que el genoma vírico se ha integrado por entero en el del hospedador y todos los miembros de las especies hospedadoras heredan el virus. Esos virus "endógenos", que se transmiten por herencia genética, han perdido toda virulencia. En cambio, los re-

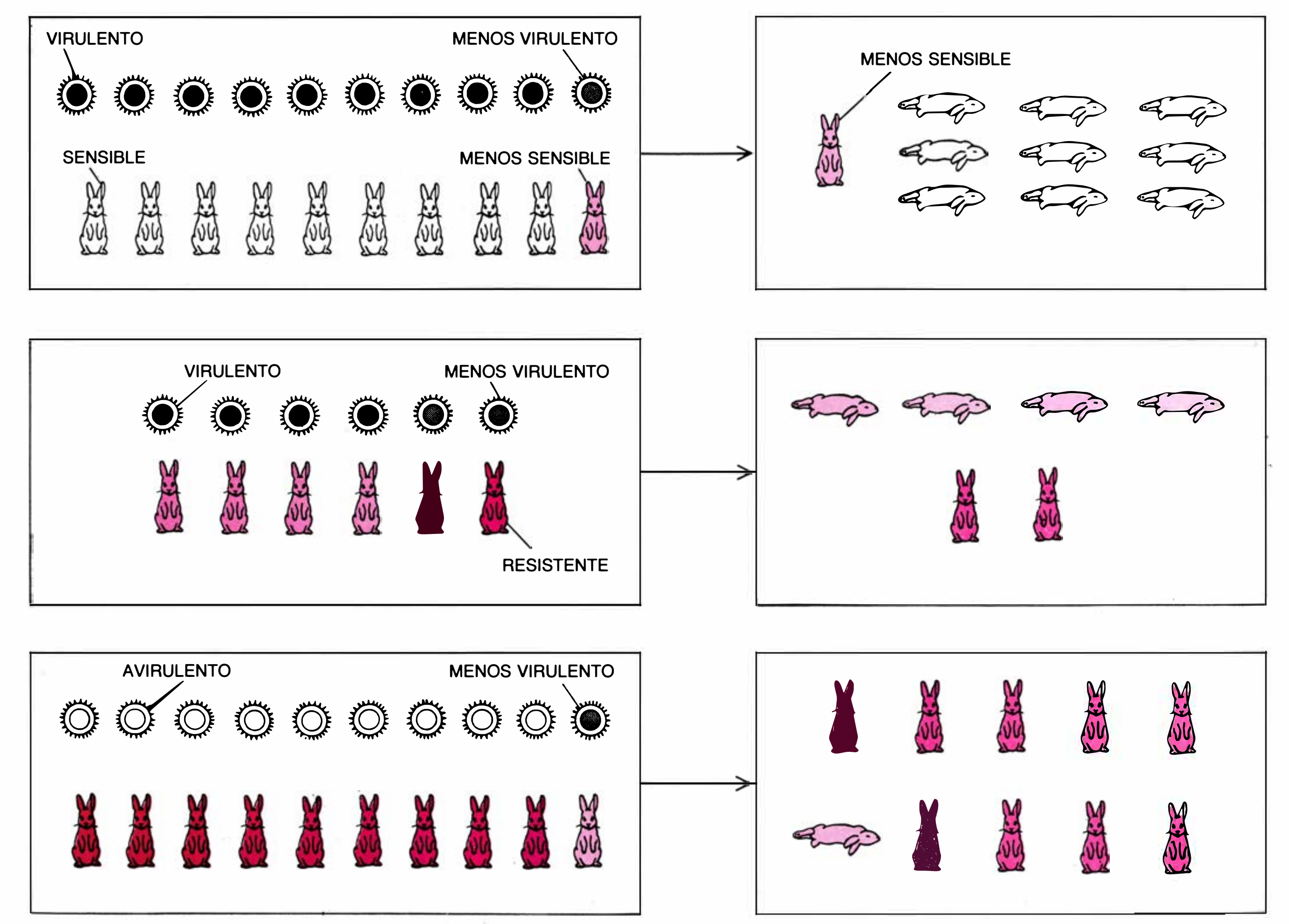
trovirus humanos y de simios que estamos analizando son "exógenos": se transmiten horizontalmente, de un individuo a otro. Parece lógico que los retrovirus, igual que otros agentes infecciosos, resulten patógenos en su primer encuentro con nuevas especies; luego se desencadenaría una selección en favor de la supervivencia de los virus y de los hospedadores.

Un ejemplo clásico de la rápida evolución de la relación virus-hospedador se dio a raíz de la introducción en Australia, hace varias décadas, del virus de la mixomatosis, letal para los conejos. La introducción de este virus fue deliberada, para así librarse de los conejos silvestres, cuya proliferación amenazaba la agricultura. Al principio, el virus resultó mortal para la mayoría de los conejos infectados, pero pronto se estableció una situación de inmunidad: surgieron poblaciones de conejos resistentes a la forma virulenta del virus mixoma. Paralelamente aparecieron también cepas menos virulentas, que permitían la supervivencia de los hospedadores, lo que les confería una ventaja selectiva frente a las cepas letales. En pocos años la población de conejos se recuperó, hasta alcanzar el tamaño numérico original, alterándose por completo la relación virus-hospedador.

¿Podían equipararse los macacos asiáticos a la primera generación de conejos australianos que murieron de mixomatosis en su exposición al virus del mixoma carentes de experiencia evolutiva anterior? ¿Serían los monos africanos análogos a las últimas generaciones de conejos resistentes al virus del mixoma? Conociendo qué mecanismos de inmunidad han evolucionado de modo natural entre los monos africanos infectados por SIV, podría pensarse en referirlos a las personas expuestas al HIV. La analogía entre mixomatosis y SIDAS podría hacerse extensiva a los virus causales de las enfermedades. Como ocurre con el virus mixoma, HIV y SIV pueden mutar súbitamente y, en el contexto de esa variabilidad, pueden darse, por un parte, cepas muy virulentas, como la que infecta a los macacos asiáticos en cautividad, y, por otra, cepas víricas casi inocuas. Identificando y comparando esas cepas conoceríamos mejor el funcionamiento del HIV y se facilitaría el desarrollo de vacunas eficaces.

No cabe duda de que el SIV es el virus animal más afín al HIV. Con todo, si nos atenemos al análisis secuencial, su parentesco es sólo del 50 por ciento, demasiado pobre para considerar que el SIV fuese un precursor inmediato del HIV. Postulando que en el espectro de los virus podían existir diversas formas de HIV y de SIV en poblaciones humanas y de monos, consideramos oportuno extender nuestros estudios serológicos. Quién sabe, pensamos, a lo mejor encontrábamos en poblaciones humanas un virus intermedio entre el SIV y el HIV.

Para comprobar la hipótesis de que pudiera hallarse ese virus humano, examinamos poblaciones de alto riesgo de diversas partes de Africa donde habíamos localizado antes monos infectados



6. EL CASO DE LOS CONEJOS RESISTENTES ilustra la evolución mutua de un virus y su hospedador. Para librarse de la plaga de conejos silvestres, en Australia se introdujo el virus de la mixomatosis. Los agentes, virulentos, acabaron con la mayoría de los conejos, pero algunos resultaron ser menos sensibles, sobrevivieron y se multiplicaron (*derecha*). En última instancia también sucumbieron ante el virus, pero no sin antes engendrar unos pocos conejos verdaderamente resistentes. Paralelamente, la selección natural favoreció la evolución de cepas avirulentas de virus (puesto que la perdurabilidad del virus se asegura con la supervivencia del hospedador). Por último se estableció una población de conejos resistentes, que coexisten con cepas víricas avirulentas.

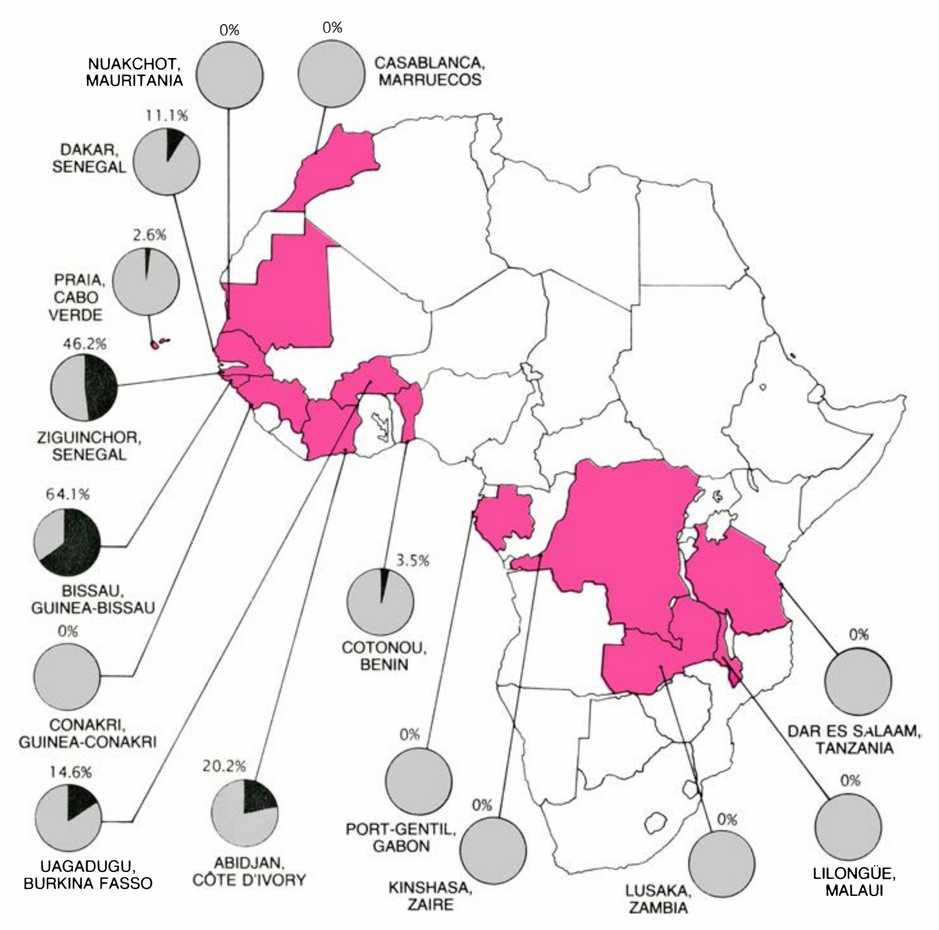
por SIV. En esta prospección se incluyó a las prostitutas, por su elevado riesgo de infección por virus de transmisión sexual; los grupos de alto riesgo de infección por HIV propios de países industrializados, como varones homosexuales, drogadictos que se inoculan por vía intravenosa y hemofílicos, abundan poco en Africa o cuesta identificarlos.

A comienzos de 1985 hallamos en el Senegal, Africa occidental, pruebas de la existencia de ese tipo de virus afín al SIV. En efecto, junto a nuestros colaboradores Souleymane M'Boup, de la Universidad de Dakar, y Francis Barin, de la de Tours, analizamos muestras de sangre y suero de prostitutas que contenían antígenos de los virus HIV y SIV. Se ensayaron, frente a los mismos antígenos, sueros HIV positivos (muestras que poseen anticuerpos frente al HIV), procedentes de Africa central y de Estados Unidos. Los anticuerpos de un 10 por ciento de las muestras procedentes de prostitutas reaccionaban indistintamente frente al HIV y al SIV. Para sorpresa nuestra, reaccionaban mucho mejor con los antígenos SIV que con los del HIV, particularmente con la glicoproteína específica del tipo de la envoltura externa y con la proteína transmembrana de la cápside. Por el contrario, los sueros HIV positivos de Africa central y de los Estados Unidos reaccionaban débilmente frente a los antígenos de las envolturas del SIV.

En definitiva, la reactividad frente a los antígenos SIV de los anticuerpos procedentes de sueros de prostitutas resultaba indistinguible de los anticuerpos obtenidos de sangre de macacos infectados y monos verdes africanos. Todo ello sugería claramente que las poblaciones de Africa occidental estaban infectadas con un retrovirus distinto del que infectaba las poblaciones de Africa central, Europa y Estados Unidos, y que el virus de Africa occidental era más afín al SIV que al HIV. El virus humano localizado en el oeste de Africa, responsable de aquellos hallazgos serológicos, difería nítidamente del virus del SIDA (que en 1985 todavía se denominaba HTLV-III, o LAV), y podía constituir un cuarto retrovirus humano; sugerimos bautizarlo HTLV-IV. En la actualidad, el virus del SIDA se denomina HIV-1 y, el virus humano de Africa occidental, HIV-2.

Poco después, François Clavel y Luc Montagnier, del Instituto Pasteur, mostraron también que la población del oeste africano estaba infectada con un virus muy similar al SIV. Sus estudios y los nuestros demostraron que las poblaciones infectadas con el HIV-2 poseían anticuerpos que presentaban reacciones cruzadas con los antígenos del SIV; de hecho, apoyándose sólo en criterios serológicos resultaba imposible distinguir el SIV del HIV-2.

Al examinar el material genético de los dos virus, destacó la afinidad de sus secuencias nucleotídicas. Por todo ello, se infirió que, cuando menos, los virus del hombre y de los primates compartían raíces evolutivas y que, a lo sumo, podía haberse producido una infección interespecífica: monos infectados con el SIV habrían transmitido el virus a humanos, y viceversa. Una serie de estudios señalaron, asimismo, la posibilidad de que uno de los primeros aislamientos del HIV-2 descrito en nuestro laboratorio procediera de un cultivo celular que se había contaminado con el virus de los monos. Esta sospecha se fundamentaba en que no podían darse transmisiones interespecíficas, del SIV al hombre. Se ignora cómo infectaron a sus respectivos hospedadores esos virus emparentados.



7. DISTRIBUCION AFRICANA DE HIV-2, establecida mediante ensayos serológicos realizados en prostitutas, un grupo de alto riesgo. Se indica la seroprevalencia (porcentaje de positivos para HIV-2) para 15 ciudades de 14 países donde se realizaron los ensayos. El virus parece limitado al oeste de Africa.

Nuestros primeros estudios señalaron que el HIV-2 era endémico en Africa occidental, donde no parecía existir epidemia de SIDA. Con ello se planteaban nuevas cuestiones. ¿Presentaba el HIV-2 una virulencia mínima en el hombre, como era el caso del SIV en los monos africanos? HIV-2 podría causar quizás un síndrome distinto, menos grave y no necesariamente letal. Tampoco había que descartar que los casos de SIDA que se estuvieran dando en Africa occidental pasaran inadvertidos por culpa de diagnósticos erróneos. Otra explicación de la aparente ausencia de epidemia se basaría en la posible existencia de distintas cepas de HIV-2 entre la población infectada; la variabilidad de su virulencia limitaría el desarrollo de SIDA a solo una fracción de la población infectada.

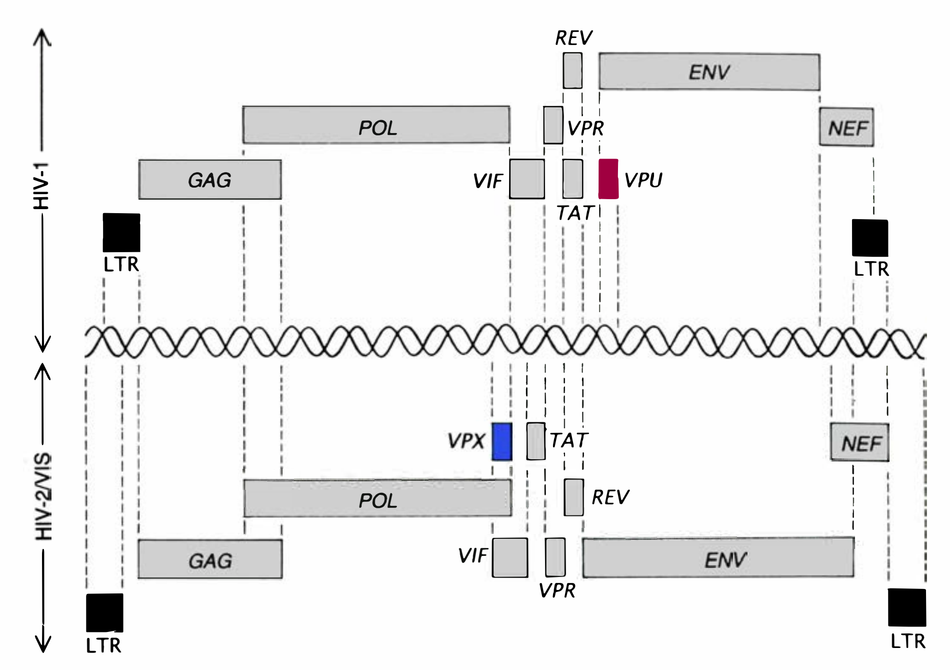
Podía abordarse desde distintos frentes la hipótesis de las diversas virulencias de los HIV-2 del oeste de Africa. Clavel, Montagnier y sus colaboradores habían aislado HIV-2 de pacientes de Africa occidental afectados de SIDA, que se habían trasladado a Europa para recibir tratamiento; lo cual sugería que al menos algunas cepas de HIV-2 causaban SIDA. Sin embargo, su aislamiento a partir de sidosos no bastaba para demostrar esa relación causal. Para establecer que las cepas del HIV-2 eran,

en términos generales, tan virulentas como las de HIV-1, resultaba necesario un conocimiento epidemiológico profundo del comportamiento de HIV-2 entre la población africana; la correlación entre el SIDA y las infecciones por HIV-2 ayudarían, sin duda, al establecimiento correcto de la virulencia del virus.

A fin de determinar los niveles de infección por HIV-1 y HIV-2, emprendimos estudios seroepidemiológicos en 14 países africanos, examinando a más de 10.000 personas distribuidas en tres grupos: prostitutas, pacientes con enfermedades infecciosas graves (como tuberculosis sistémica) que pudieran manifestar signos de inmunodeficiencia afín al SIDA y adultos sanos. Los porcentajes de infección por HIV-2 descubiertos en los controles oscilaron, en función del lugar, entre el 1 y el 15 por ciento. Los índices más elevados (entre cinco y diez veces más altos) se dieron entre las prostitutas, señal de que el HIV-2, como el HIV-1, se transmitía sexualmente. Pero los individuos afectados con tuberculosis u otras enfermedades graves no presentaron porcentajes de infección por HIV-2 significativamente más elevados que los controles sanos. Nuestros hallazgos señalaron que, en los países del oeste de Africa, mostraban porcentajes muy bajos de HIV-1, donde se daban en cambio niveles considerables de HIV-2. Por otra parte, HIV-2 se encontraba virtualmente ausente en los países centroafricanos estudiados.

Se impuso un control riguroso sobre las prostitutas que dieron positivo en el análisis de HIV-2 realizado en 1985, por si manifestaban cualquier sintomatología y datos clínicos anormales. A diferencia de las prostitutas de otros lugares de Africa que eran seropositivas para el HIV-1, apenas presentaban linfadenopatías (aumento del tamaño de los nódulos linfáticos) y ninguna mostraba síntomas de SIDA o paraSIDA. En definitiva, los datos recogidos sugerían que los africanos del oeste infectados por HIV-2 presentaban menor riesgo de desarrollar SIDA que los individuos infectados con HIV-1.

Queda por determinar si la diferencia responde a la distribución generalizada, en el oeste de Africa, de cepas menos virulentas de HIV-2. Debe también considerarse la posibilidad de que la infección de poblaciones humanas por HIV-2 sea reciente y que, tras un prolongado período de infección, se manifieste la sintomatología del SIDA. Algunas observaciones contradicen



8. ORGANIZACION GENETICA de HIV-2 y SIV, comparada con la de HIV-1 (*arriba*). En la cadena de ADN provírico, los genes se encuentran ordenados en la secuencia que se muestra aquí. El gen *gag* determina las proteínas del núcleo; *env* las de las envoltura y, el gen *pol*, las enzimas necesarias para la replicación. En algunos casos, las secuencias de nucleótidos de los genes se solapan y en otros no son contiguas. Los dos genes que no son comunes para ambos genomas se muestran en color. El conocimiento de su función ayudaría a elucidar por qué HIV-1 produce una enfermedad letal y, en cambio, no ocurre igual con HIV-2.

esta posibilidad, como el elevado título de anticuerpos detectado en prostitutas viejas, muy superior al de las jóvenes. Ese dato podría reflejar sólo un incremento del número de exposiciones al virus concomitante con la edad. Pero ello sugeriría, a su vez, que la enfermedad no ha eliminado de la población las mujeres que han estado expuestas durante largo tiempo al virus, como hubiera sucedido en el caso de la infección por HIV-1, y, por consiguiente, que el HIV-2 ha permanecido en las poblaciones de Africa occidental durante mucho tiempo sin mayor eficacia patogénica.

Nuestro grupo analizó también, en busca de pruebas de infección por HIV-2 o HIV-1, sangre de pacientes que se encontraban en hospitales de Dakar con un cuadro patológico afín al SIDA. La mayoría portaba anticuerpos anti HIV-1 específicos del tipo, en vez del anti HIV-2, pese a que los índices de infección por HIV-1 en la población de Dakar eran bajas; ese hallazgo era compatible con la mayor potencia patogénica del HIV-1 respecto del HIV-2. Aunque alrededor del 20 por ciento de pacientes de SIDA parecía haber sido infectado por HIV-2 y no por HIV-1, los pacientes de HIV-1 presentaban un cuadro más grave y ajustado a la definición rigurosa de SIDA. Así pues, los retrovirus linfotróficos humanos conocidos parecen presentar cierto espectro de patogenicidad. HIV-1 es responsable de una enfermedad letal en la mayoría de la población, mientras que HTLV sólo ocasiona leucemia en contadas ocasiones. La capacidad inductora de enfermedad del HIV-2 se situaría entre las de los dos virus anteriores.

La realidad de esa diferencia, en su poder patogénico, entre HIV-1 y HIV-2 resultaría muy significativa y de gran utilidad para establecer sus bases moleculares. Ambos virus infectan las mismas poblaciones celulares, uniéndose al mismo receptor, CD4; su material genético ofrece, sin embargo, cierta disparidad y por ende también sus proteínas. Una de las diferencias más obvias es la presencia, en HIV-1, del gen *vpu*, ausente en HIV-2 (y en SIV). Quizás el producto de ese gen, un pequeño péptido de 16 kilodalton, exalte la patogenicidad. Del mismo modo, HIV-2 y SIV portan el gen *vpx*, inexistente en HIV-1. Si su producto, de 12 kilodalton, redujera la proliferación o la dispersión del virus o menguara su capacidad letal, se explicaría también la menor virulencia de HIV-2 y SIV respecto de HIV-1.

Las prostitutas del oeste africano infectadas por HIV-2 comienzan ahora a verse expuestas a HIV-1, en especial en países como Costa de Marfil y Burkina Faso, a los que está llegando el virus desde Africa central. Varios grupos de investigadores, entre ellos el nuestro, estudiarán si las poblaciones infectadas

por HIV-2 presentan porcentajes inferiores de infección por HIV-1. (Varios mecanismos podrían conferir resistencia, incluida la protección inmunitaria para ambos virus a través de HIV-2.) Si, con todo, los individuos que ya han recibido HIV-2 sufren la infección de HIV-1, ¿les causará este agente una enfermedad tan implacable como la que desencadena entre las poblaciones no infectadas?

Las respuestas a todas esas cuestiones probablemente ofrezcan datos que ayuden al diseño de vacunas preventivas frente a los HIV. Aunque no se vea todavía en el horizonte la vacuna contra HIV-1, parece probable que algunas especies de monos, y quizás algunas personas, hayan ya desarrollado mecanismos de protección que les defiendan de enfermedades letales ocasionadas por ciertos HIV o SIV. Por supuesto, no podemos limitarnos a esperar que la selección natural responda con la aparición de cepas víricas menos virulentas (como en el caso de las poblaciones de conejos australianos) o con la consecución de mecanismos inmunitarios eficaces en las personas. El reto estriba en interpretar los mecanismos involucrados en los éxitos de la inmunoselección evolutiva. De esa forma, el origen y la historia de los virus del SIDA podrían aportar información de gran valor para prevenir la enfermedad.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

SEROLOGIC IDENTIFICATION AND CHARACTERIZATION OF A MACAQUE T-LYMPHOTROPIC RETROVIRUS CLOSELY RELATED TO HUMAN HTLV-III. P. J. Kanki, M. F. McLane, N. W. King, Jr., N. L. Letvin, R. D. Hunt, P. Sehgal, M. D. Daniel, R. C. Desrosiers y M. Essex en *Science*, vol. 228, n.° 4707, págs. 1199-1201; 7 de junio de 1985.

ISOLATION OF T-LYMPHOTROPIC RETROVIRUS RELATED TO HTLV-III/LAV FROM WILD-CAUGHT AFRICAN GREEN MONKEYS. P. J. Kanki, J. Alroy y M. Essex en *Science*, vol. 230, n.° 4728, págs. 951-954; 22 de noviembre de 1985.

SEROLOGIC EVIDENCE FOR VIRUS RELATED TO SIMIAN T-LYMPHOTROPIC RETROVIRUS III IN RESIDENTS OF WEST AFRICA. F. Barin, S. M'Boup, F. Denis, P. Kanki, J. S. Allan, T. H. Lee y M. Essex en *The Lancet*, vol. 2 de 1985, págs. 1387-1389; 21/28 de diciembre de 198

HUMAN T-LYMPHOTROPIC VIRUS TYPE 4 AND THE HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS IN WEST AFRICA. Phyllis J. Kanki et al. en *Science*, vol. 236, n.° 4803, págs. 827-831; 15 de mayo de 1987.

CLINICAL, HEMATOLOGIC, AND IMMUNOLOGIC CROSS-SECTIONAL EVALUATION OF INDIVIDUALS EXPOSED TO HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS TYPE-2 (HIV-2). Richard G. Marlink et al. en *AIDS Research and Human Retroviruses*, vol. 4, n.° 2, págs. 137-148; abril de 1988.

Ciencia y sociedad

Homo bellicus

La diversidad y la intensidad de las opiniones que se vierten en un campo dado de la investigación suelen ser inversamente proporcionales al volumen de datos objetivos de que disponen los estudiosos que trabajan sobre el tema. El teorema parece particularmente aplicable a quienes se interesan por la actividad bélica del hombre. A menudo, los expertos basan sus complejas teorías en el comportamiento de un grupo seleccionado de sociedades, sean éstas tribus de la pluviselva o estados modernos. Sin embargo, lo que es verdad para un grupo puede no serlo, o serlo en menor medida, para otro.

Carol R. Ember, del Hunter College de Nueva York, y Melvin Ember, de Human Relations Area Files, Inc., de New Haven, esperan ofrecer a los estudiosos datos más rigurosos y de mayor alcance. Desde hace cinco años, el matrimonio viene llevando a cabo un amplio estudio pluricultural financiado por la estadounidense National Science Foundation cuyo objetivo es encontrar correlaciones estadísticas entre las actividades bélicas y varias de sus hipotéticas causas.

El material de partida del estudio es una mezcla de informes sobre 186 sociedades de todos los continentes habitados. Los informes abarcan desde las observaciones sobre indios paunis realizadas en el siglo XVIII hasta descripciones etnográficas recientes de los masai. De acuerdo con los Ember, casi todas las sociedades son preindustriales, e incluso "primitivas", comparadas con los modernos estados. De las que han sobrevivido hasta nuestros días, todas, salvo contadas excepciones, se encuentran sometidas a estados (supuestamente) más avanzados o "pacificadas" por ellos. Los informes de los Ember se refieren sólo a períodos anteriores a la pacificación.

Para extraer regularidades estadísticas de los informes, a menudo anecdóticos y subjetivos, los Ember utilizan dos "codificadores". Cada uno por su cuenta leen la bibliografía que describe una sociedad determinada y evalúa la frecuencia con que esa sociedad se ve envuelta en conflictos bélicos u otras prácticas y estima su susceptibilidad a diversas influencias del entorno. Basta con que uno de los codificadores juzgue que la información es demasiado vaga o que las conclusiones de ambos no coincidan sustancialmente para que la sociedad quede excluida del estudio.

Su investigación no ha concluido aún, pero los Ember han publicado ya las primeras conclusiones. El temor a las privaciones parece haber sido el más poderoso factor inductor de la guerra. Los vencedores casi siempre acaban arrebatando a sus enemigos las tierras, alimentos, bienes u otros recursos económicos. Sin embargo, según los Ember, no eran tanto las carencias crónicas y predecibles las que parecían empujar a los pueblos hacia la guerra cuanto los desastres naturales: sequías, inundaciones, epidemias o el frío.

El estudio ha sembrado de dudas otras hipótesis habitualmente utilizadas para explicar la práctica bélica. Por ejemplo, se ha propuesto que los hombres sexualmente frustrados son más proclives a iniciar las guerras. En realidad, parece que los hombres de los pueblos belicosos tienen relaciones sexuales premaritales, e incluso extramaritales, más frecuentemente que los de pueblos más pacíficos. Otros investigadores opinan que la belicosidad debe reflejarse en un alto grado de conflictividad "interpersonal", como la abundancia de asesinatos y robos; los Ember no han encontrado tal relación.

El estudio sí halló correlación entre el grado de belicosidad y la práctica de actividades infantiles que alientan a los jóvenes a ser agresivos y "fuertes", si bien los Ember sospechan que tales prácticas son más una consecuencia que una causa de las guerras. Al pacificarse, la agresividad de los hombres jóvenes raramente persiste, ni siquera en los pueblos más belicosos.

Los Ember tienen previsto investigar próximamente, entre otras cuestiones, si las actividades bélicas están correlacionadas con prácticas de "control de la población" (aborto o infanticidio) y si los pueblos que redistribuyen los recursos en tiempos de escasez son menos dados a la guerra. En último término, esperan determinar si las correlaciones advertidas en sus estudios se mantienen también en sociedades más complejas, en particular algunos estados modernos.

No todos los antropólogos aceptan la validez del trabajo de los Ember. Algunos cuestionan las comparaciones interculturales, pues, según dicen, las sociedades son únicas y sólo pueden entenderse en sus propias circunstancias. Otros estudiosos argumentan que es excesivo el grado de interpretación del método empleado para cuantificar la bibliografía histórica y antropológica. Sin embargo, Allen Johnson, de la Universidad de California, afirma que todas las objeciones adolecen de estrechez de miras. "¿Despreciaremos los datos y no compararemos nunca las sociedades, o intentaremos aprovecharlos lo mejor que sepamos?", se pregunta Johnson. "Respeto el trabajo que están realizando los Ember."

Dialéctica epigenética

Salvo unas pocas excepciones, las células poseen copias de todos los genes de que consta el organismo a que pertenecen. Pero cada célula activa sólo los genes que le interesan: las musculares se estiran y producen miosina, en tanto que las epidérmicas se aplastan y elaboran queratina. ¿Cómo conocen las células de los embriones en desarrollo las formas y funciones que corresponden a su tipo y al sitio que ocupan? Se ignora la naturaleza de las moléculas responsables de esa señalización, pero la biología molecular está empezando a revelar cómo dirigen ese proceso los genes.

El grueso de las investigaciones desarrolladas en el campo que nos ocupa se han centrado en la mosca del vinagre, la familiar *Drosophila melanogaster*. Sus ejemplares adultos están divididos en unos 19 segmentos transversales, algunos de los cuales presentan estructuras características: alas, patas o antenas. A principios de la década de 1970 se descubrió que incluso antes de que en el embrión de *Drosophila* se advierta ningún signo de especialización, sus incipientes células se "determinaban", es decir, quedaban programadas para constituir parte de una región particular de la mosca adulta. Se comprobó ese extremo transplantando fragmentos de un lugar a otro del embrión o detruyéndolos. A menudo, tales manipulaciones provocaban la aparición de la estructura en un lugar inapropiado o su carencia en el adulto. Todo apuntaba a que, en los primeros estadios del desarrollo, la célula recibía información sobre el lugar que ocupaba.

¿De qué modo? Los genes homeóticos ofrecieron una pista decisiva sobre la naturaleza del control genético del desarrollo. Por regla general, las moscas afectadas por una mutación en un gen de ese tipo presentan en algún segmento una estructura que no les corresponde. Ejemplo clásico es el gen *Antennapedia*: mutado, determina que en la cabeza se formen patas.

Estudiando mutantes homeóticos, Walter J. Gehring, de la Universidad

de Basilea, y otros descubrieron que la práctica totalidad de los genes homeóticos, de los que se conocen varias docenas, presentaban una breve secuencia casi idéntica de subunidades de ADN: el "homeobox". Resulta revelador que el "homeobox" determine, según parece, un corto segmento proteico que adopta la configuración precisa para unirse al ADN. Las proteínas determinadas por los genes homeóticos podrían, así, controlar la actividad de otros genes uniéndose a aquellas regiones del ADN que gobiernan la cronología de su activación. Se diría, por tanto, que los genes homeóticos son los conmutadores que ponen en movimiento el conjunto de genes cuyo funcionamiento requiera cierto segmento.

Inmediatamente se plantean varias cuestiones: ¿cómo se establecen los límites de los segmentos? ¿Cómo se activan en cada segmento los genes pertinentes? En experimentos recientes ha empezado a esbozarse un sistema que satisfaría esos extremos.

En primer lugar, se conocen varias clases de genes que afectan al desarrollo de diversos modos. La mayoría de las mutaciones que sufren provocan la muerte del embrión, pero antes de que llegue ésta suele revelarse alguna anormalidad. Una clase de genes que actúa en los primeros estadios del desarrollo establece la distinción entre los extremos anterior y posterior del embrión. Tales genes "posicionales" ejercen lo que se conoce como "efecto materno": no actúan los del embrión, sino los de la madre. Destacan, en esta categoría, los genes *bicoid* y los del complejo *oskar*. Las hembras cuyo gen *bicoid* no actúa correctamente producen embriones que carecen de cabeza y de tórax; si está afectado *oskar*, los embriones no tienen abdomen. El análisis de esas mutaciones ha sugerido que los genes maternos depositan sustancias que "marcan" los dos extremos del huevo incluso antes de que se fecunde.

Otros genes que influyen sobre el desarrollo pertenecen (como los homeóticos) al propio embrión y ejercen efectos diversos. Por ejemplo, los de la segmentación determinan el número de segmentos en que se dividirá el ejemplar. La mutación de algunos de esos genes, los denominados de hiato (*gap mutants*), provoca la falta de un grupo entero de segmentos; es el caso de *hunchback*, que carece de varios segmentos cefálicos. En los genes de segmentación de deleción alternativa, la mutación afecta a los segmentos según un patrón alternante. *Fushi tarazu*, que en japonés significa "sin los segmentos suficientes", provoca la fusión de los segmentos por parejas, de tal modo que el embrión sólo presenta la mitad del número que le corresponde.

¿Qué genes se activan y en qué lugar del embrión? Para responder a esa cuestión ya se dispone de técnicas que permiten marcar el ARN producto de la transcripción de un gen determinado. Aplicándolas, diversos especialistas, en particular Diethard Tautz, del Instituto Max Planck de Biología del Desarrollo, de Tübingen, están sacando a la luz una compleja red de interacciones reguladoras positivas y negativas entre diversos tipos de genes de segmentación, de posición y homeóticos. Por ejemplo, el producto del gen *bicoid* activa *hunchback* pero inhibe a *Krüppel*, otro gen de hiato. Es más, algunos genes del mismo tipo general se inhiben mutuamente.

De todo ello se deduce la existencia de una jerarquía de control, en la que los genes de cada nivel pasarían las instrucciones a escalones inferiores de la cadena. Tras el establecimiento de un gradiente anterior/posterior por parte de los genes maternos, los diversos tipos de genes embrionarios se activan en secuencia, reaccionando a la actividad de los del nivel superior (y probablemente de otros peldaños) y especificando con detalle creciente el desarrollo que deben atravesar las células de su dominio. El efecto global consiste en la compartimentalización del embrión en subdivisiones progresivamente más estrechas hasta que el grosor de éstas equivale a sólo la mitad de un segmento o a unas pocas células.

Parece probable que, en última instancia, cada subdivisión presente una combinación propia de actividad de los genes de segmentación; en teoría, esa pauta especificaría qué gen o genes homeóticos se activan e informaría a las células de la mitad del segmento donde se encuentran. Muchos genes de la cascada reguladora presentan la secuencia homeobox; otros poseen un tramo distinto de ADN que determina el dominio digital, que también se une al ADN y probablemente opere de un modo semejante. Existen indicios de que en la dirección dorsal/ventral podría establecerse una pauta especificada por un conjunto similar.

Hasta 1988 no se ha obtenido una prueba directa de que el producto de un gen de posición especifique realmente el destino epigenético de una célula; esa capacidad se infería de las pautas de actividad génica observadas en los mutantes. Wolfgang Driever y Christiane Nüsslein-Volhard, también de Tübingen, acaban de lograr la demostración para la proteína que elabora *bicoid*. Han puesto a punto un procedimiento para manipular la abundancia y distribución del producto proteico de *bicoid* en los embriones de *Drosophila*. Aplicándolo, han alterado el destino epigenético de las células, distorsionando los embriones de modo predecible. La proteína *bicoid* constituye, según parece, el primer ejemplo demostrado de morfógeno de la embriogénesis temprana: una sustancia que actúa sobre las células y determina el desarrollo que atravesarán.



1. FUNCION EPIGENETICA del gen Xhox1A *en un embrión de rana. En el estadio de dos células, se inyectó ARN de ese gen en una. En el costado tratado se formaron bloques desorganizados de tejido muscular (*izquierda*)*

El ácido retinoico constituye el otro morfógeno al que se reconoce sin duda esa condición; opera en estadios muy posteriores y se sabe que condiciona el desarrollo de las alas del pollo. El estudio de los genes de vertebrados resulta mucho más difícil que el de los de organismos invertebrados, de ahí que el conocimiento del desarrollo de aquéllos se encuentre muy por detrás de los logros alcanzados en *Drosophila*. Ello no obstante, William McGinnis, de la Universidad de Yale, y otros autores han identificado secuencias homeobox en muchos animales de morfología esencialmente segmentada, como son las lombrices, ranas, pollos, ratones y humanos. Parece, por tanto, que los homeobox desempeñan un papel importante en muchas especies.

Richard P. Harvey, en la actualidad en el Instituto Walter y Eliza Hall de Investigación Médica, de Melbourne, Australia, y Douglas A. Melton, de la

Universidad de Harvard, han conseguido la primera prueba convincente del efecto epigenético de un gen de vertebrado que contiene una secuencia homeobox. Inyectaron ARN producto de la transcripción del gen *Xhox1A* en la mitad de un embrión del batracio *Xenopus laevis*, con lo que desbarataron la pauta espacial de los bloques musculares en desarrollo. La constitución del tejido parecía normal en todo lo demás. Melton descubrió también un gen que mostraba actividad en determinadas regiones espaciales del embrión de la rana, pauta que recordaba la de los genes de segmentación de *Drosophila*. Esos resultados refuerzan el convencimiento de que en los vertebrados operan mecanismos similares a los descubiertos en *Drosophila*.

La importancia que parecen tener las cascadas epigenéticas en la subdivisión segmentaria del embrión, y por tanto en el establecimiento de "referencias" que puedan utilizar las células en desarrollo, no descarta que estén implicados mecanismos que establezcan una comunicación intercelular de informaciones en distancias cortas. Ciertos hallazgos denuncian la participación de moléculas que semejan factores de crecimiento. Si la similitud no es coincidencia, cabe deducir el tipo de la comunicación: los factores de crecimiento se unen a los receptores de la superficie celular y disparan una cadena de acontecimientos, entre ellas la alteración de la expresión génica.

Holocromía

Desde hace décadas, las imágenes estereoscópicas denominadas hologramas ofrecen una vívida impresión de profundidad, pero a un solo color o con éste muy distorsionado. Investigadores de la Universidad de Oxford y del Instituto de Tecnología de Massachussets (MIT) han obtenido ya hologramas que reproducen con gran fidelidad los colores de objetos reales o de imágenes de ordenador. Las técnicas de coloreado realzarán la exactitud y la creatividad de los hologramas y propiciarán mejoras en el diseño por ordenador y en la generación de imágenes de interés médico.

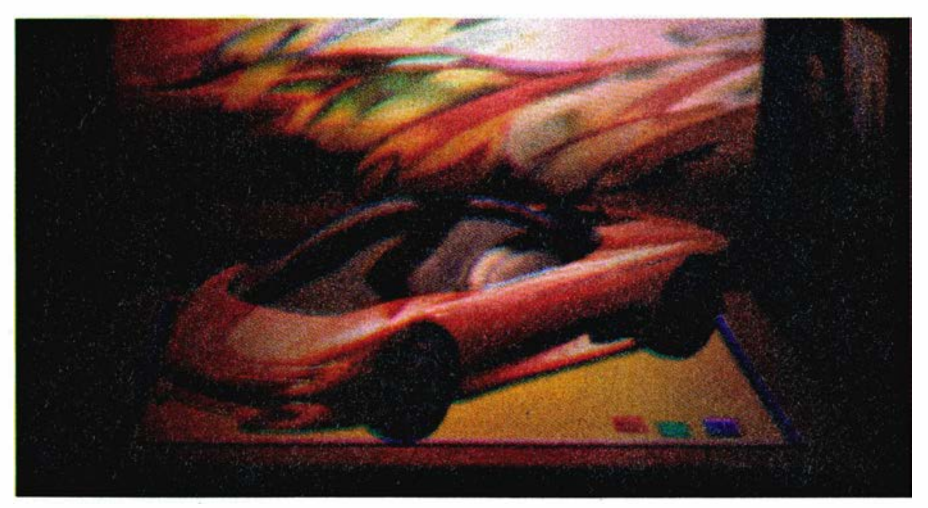
En Oxford, para crear hologramas en color de objetos reales, Paul M. Hubel y Andrew A. Ward conjugaron técnicas de láser con placas de diversos materiales. Su estrategia, publicada en primicia por la revista inglesa *New Scientist*, consiste en crear tres hologramas a partir de la luz de láseres de tres colores y combinar las imágenes en un único holograma de color.

Por ejemplo, para obtener el holograma de una taza de café con lápices de colores, los investigadores de Oxford utilizaron un láser de luz roja de 647 nanómetros (milmillonésimas de metro) y una placa fotográfica sensible a la luz roja. Como en cualquier holograma, la luz del láser se dividía en dos haces: uno de referencia, dirigido de modo que emergiera desde la parte posterior del plano de la placa, y otro que incidía sobre el objeto y se reflejaba en las zonas de color rojo del mismo. Ambos haces se fundían en una imagen de interferencia que impresionaba la placa. Posteriormente se realizaba una segunda exposición, con luz verde de 528 nanómetros, y una tercera, en la misma placa, con luz azul de 458 nanómetros. Reveladas las dos placas, si se unían respetando exactamente la correspondencia y se iluminaban con luz blanca, se obtenía un holograma con todos los colores del original.

En el MIT, Stephen A. Benton, Julie L. Walker, Wendy J. Plesniak y Michael A. Klug transforman objetos almacenados en la memoria de un ordenador en imágenes tridimensionales en color denominadas estereogramas. Los estereogramas constan de muchas bandas holográficas verticales que representan sucesivas perspectivas de un objeto; de modo que un observador ve dos perspectivas distintas de un objeto y percibe la sensación de profundidad.

Para producir el estereograma de un coche, por ejemplo, el grupo del MIT genera primero una imagen tridimensional del mismo en una pantalla de ordenador y luego obtiene una diapositiva de la imagen. La diapositiva se inserta en un dispositivo que controla el chasis de la película fotográfica y un láser. Se cubre la película sin exponer de modo que sólo quede descubierta una banda de un milímetro de anchura. El láser proyecta la diapositiva sobre la placa, creando imágenes de interferencia comparables a las que generaría si la luz se reflejase en un coche real y no en una imagen de ordenador. Después de la primera exposición, el ordenador crea una segunda perspectiva del coche, que impresiona la placa en una nueva banda cuando el láser proyecta hacia ella la segunda diapositiva. El proceso concluye con la impresión del número de perspectivas deseado.

Para crear un estereograma de color, el ordenador separó la imagen del coche en las componentes de los colores básicos: rojo, verde y azul. Se impresionó en la placa un estereograma para el color rojo. Los estereogramas para el azul y el verde se realizan con luz láser roja sobre la misma placa, que se



2. ESTEREOGRAMA A TODO COLOR de un automóvil diseñado por ordenador. Se obtiene mediante numerosas imágenes holográficas, que crean la impresión de profundidad. Stephen A. Benton y Julie L. Walker desarrollaron ese proceso de generación de hologramas en el Instituto de Tecnología de Massachusetts

trató químicamente durante las exposiciones para que generara los colores. Después de revelarla, la película presentaba una imagen estereográfica y a todo color del coche. El propio grupo del MIT ha aplicado esa técnica para obtener imágenes holográficas del corazón a partir de imágenes de resonancia magnética y para representar átomos de bismuto a partir de la información proporcionada por un microscopio de barrido de efecto túnel.

La constante gravitatoria sigue constante

Durante un siglo, a los físicos les ha fascinado la posibilidad de que la constante gravitatoria de Newton, G, cambie con el tiempo. El físico austriaco Ernst Mach enunció que las fuerzas que actúan sobre el agua contenida en un cubo sometido a rotación, por ejemplo, se deben a aceleraciones relativas a galaxias distantes. La idea, conocida como principio de Mach, ha propiciado de modo natural el enunciado de varias teorías que predicen la variación de G a medida que el universo se expande.

En 1938, P. A. M. Dirac propuso una teoría distinta, en la que también variaba G. Advirtió que la razón entre el tamaño del universo y el de un átomo venía casi a coincidir con el cociente entre la fuerza eléctrica que se ejercen un electrón y un protón y la fuerza gravitatoria existente entre las dos partículas, cuyo valor, inmenso, es 10^{39}.

La única magnitud no considerada constante en esos cocientes es el tamaño del universo; en absoluto resulta obvio por qué posee precisamente el tamaño que hace coincidir ambas razones. La aparente igualdad puede ser mera coincidencia, pero si, por motivos desconocidos, los dos cocientes son siempre iguales, de inmediatato se deduce que G ha de decrecer a medida que el universo se expande. Más recientemente, las teorías de supercuerdas predicen también que las constantes de la naturaleza, incluida G, pueden cambiar con la edad del universo.

Sin embargo, a pesar de las numerosas predicciones sobre la inconstancia de la constante, hasta la fecha ningún experimento ha evidenciado su variación. Las observaciones astronómicas del período orbital de la Luna (que cambiaría si lo hiciera G) y los datos enviados por la nave *Viking* sobre el período orbital de Marte muestran que cualquier cambio de G debería producirse a un ritmo inferior a 3×10^{-11} partes por año.

Si la constante G hubiera sido mayor en el pasado, las cantidades de helio formadas durante la gran explosión superarían el 24 por ciento que predice el valor al uso de G. Pero las observaciones astronómicas demuestran que la fracción de helio no supera el 25 por ciento de la masa del universo. Ello restringe la variabilidad de G a un límite inferior a 2×10^{-11} partes por año, o a variabilidades menores según el modelo cosmológico utilizado. A lo sumo, desde la gran explosión G podría haber variado un 20 por ciento.

Thibault Damour, Gary W. Gibbons y Joseph H. Taylor informan ahora en *Physical Review Letters* que las observaciones del púlsar binario PSR 1913 + 16 dan resultados parecidos: G debería cambiar a un ritmo anual no superior a las $(1 \pm 2{,}3) \times 10^{-11}$ partes (2,3 representa dos desviaciones estándar).

Desde su descubrimiento en 1974, el púlsar binario, formado por una estrella de neutrones en órbita alrededor de otro objeto compacto, ha sido objeto de un intenso estudio. Se conocen con una precisión de 13 cifras significativas su período orbital y tasa de cambio. En realidad, la teoría general de la relatividad de Einstein predice el cambio del período del púlsar binario cuando los dos objetos emitan radiación gravitatoria y se aproximen gradualmente siguiendo una trayectoria espiral. El ritmo de cambio del período encaja de modo excelente con la relatividad, donde se supone G constante.

Sin embargo, si G variara lentamente, las ecuaciones que describen las órbitas del púlsar se alterarían y la tasa de cambio del período orbital sería distinta. Las pequeñas diferencias existentes entre las observaciones y las predicciones de la teoría de la relatividad constituyen el efecto máximo de una constante G variable. Como señalan los autores, ello conduce al límite mencionado antes, que es coherente con cero. Así pues, algunas cosas no cambian nunca.

Ciencia y empresa

Plásticos fotodegradables

Afirma un dicho sajón que del estiércol se saca oro. Las ingeniosas soluciones comerciales que pretenden paliar la menguada capacidad de los vertederos parecen darle la razón. En efecto, a medida que se amontona la basura, ganan atractivo procedimientos de reducirla que antes resultaban antieconómicos.

Ofrecen un interés particular los plásticos, que suman más del siete por ciento de los desechos municipales y constituyen el componente que crece más deprisa. No es tarea fácil degradar los plásticos actuales. Un modo de obtener plásticos degradables consiste en mezclar una pequeña proporción de almidón (por regla general menos del 10 por ciento) con un polímero convencional. Las bacterias y los hongos reducen entonces el plástico a polvo.

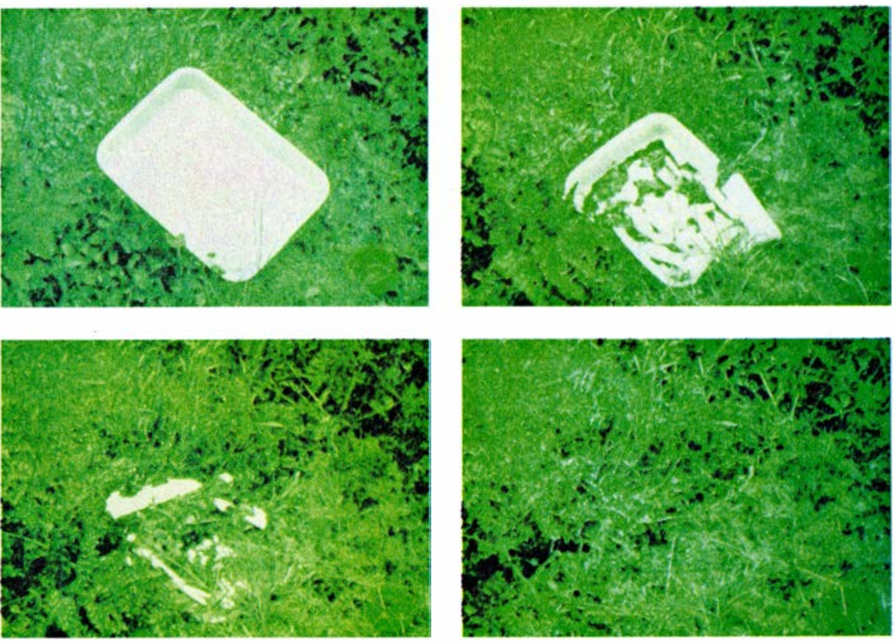
Amko Plastics, de Cincinnati, fabrica bolsas de compra con ese tipo de plásticos degradables. Ampacet, de Mount Vernon, produce resinas similares, que se emplean para fabricar bolsas de basura degradables. Agri-Tech Industries obtiene películas de plástico degradables por un procedimiento distinto, desarrollado por el departamento de agricultura. En la receta entran entre un 20 y un 80 por ciento de almidón, un copolímero de ácido acrílico y etileno y otros ingredientes.

Los plásticos que contienen almidón no se degradan enteramente. La compañía británica ICI, a través de su filial Marlborough Biopolymers, produce, en cantidades de experimentación, un plástico totalmente biodegradable obtenido del polímero biológico PHBV. El polímero se recolecta de bacterias alimentadas con un azúcar especial. El material se adapta también a los injertos quirúrgicos. Pese a la elegancia del proceso, resulta muy costoso: unas 4500 pesetas el kilo.

Para la degradación de sus plásticos, EcoPlastics, de Toronto, prefiere el sol. Ha desarrollado resinas químicas que pueden mezclarse con las principales clases de plástico y crear un producto que, a la intemperie, se va degradando lentamente por acción de los rayos ultravioleta. Anthony E. Redpath, presidente de EcoPlastics, reconoce que difícilmente resolverán los productos fotodegradables el problema de los vertederos, pero sí podrían reducir los desperdicios. Esa empresa confía en que se utilice su resina para fabricar envoltorios de golosinas y cartones para refrescos.

Las administraciones públicas fomentan esas técnicas: en muchas jurisdicciones se están aprobando leyes en contra de ciertos usos de plásticos no degradables. Los empresarios del sector del plástico no se oponen a la introducción de plásticos degradables, pero señalan que incluso los materiales supuestamente biodegradables, como el papel, se conservan en los vertederos décadas enteras. Resulta poco probable, por tanto, que los plásticos degradables constituyan ninguna panacea. Es más, Margaret Rogers, voz autorizada de la industria, ha afirmado que los plásticos degradables probablemente atraigan las bacterias, por lo que no resultarían adecuados para aquellos usos que los pusieran en contacto con los alimentos.

Muchos observadores consideran que el reciclaje contribuiría de modo más destacado a solventar el asunto. La reutilización del plástico se practica menos que la del papel o los metales: el plástico vale menos y cuesta separarlo en tipos distintos (práctica obligatoria para el reciclaje). Sin embargo, varias compañías reciclan ya botellas de refrescos de dos litros fabricadas con el plástico PET y se está ensayando extender la práctica a otros plásticos. Los estudios que se están realizando en la Universidad de Rutgers sugieren que podría eludirse en ocasiones la separación del plástico en tipos distintos: las mezclas resultan aptas para obtener placas y tableros. Alguien ha comentado con cierta socarronería que, si empiezan a abundar los plásticos degradables, podría plantearse el problema de la debilidad de los plásticos reciclados.



ATAQUE DE LA LUZ DEL SOL a una bandeja para alimentos fabricada con una resina fotodegradable de EcoPlastics. Las imágenes cubren un intervalo de 60 días. Con ese tipo de plásticos podrían reducirse los desperdicios.

Terapia genética

Ningún médico practica en la actualidad la terapia de transplante de genes. La situación podría cambiar en los próximos cinco o diez años si consiguen abrirse camino tres nuevas empresas de biotecnología.

La terapia génica pretende tratar los defectos genéticos y algunas enfermedades graves que tienen otras causas tejiendo genes en la dotación génica del paciente. "La ciencia ha llegado al punto en que creemos que [ese procedimiento] funcionará", afirma Douglas J. Jolly, director de investigación de Viagene, de San Diego, California, una de las empresas de reciente creación. La terapia génica posibilitaría, por ejemplo, tratar a los niños que sufren inmunodeficiencias graves, o a los que padecen anemia falciforme: se les extraerían células de la médula ósea, se insertarían en éstas los genes normales y se devolverían las células al paciente, para que le aportaran las proteínas que antes faltaban.

Los primeros resultados se están mostrando prometedores, pero nos encontramos aún muy lejos de los más

sencillos programas de terapia génica. "Cuesta encontrar financiación para investigaciones fundamentales con esos objetivos, demasiado básicos para que las aborden las grandes empresas", añade Jolly. Por esa razón, la investigación se ha desplazado al dominio de las empresas de reciente creación, en particular, Viagene, Somatix, de Cambridge, y Genetic Therapy Inc. (GTI), de Gaithersburg, las dos últimas también estadounidenses.

Las tres compañías se proponen poner a punto métodos mejores de servirse de los retrovirus para aportar genes normales a las células de la médula ósea. (Los retrovirus insertan sus genes en el material genético de la célula que les da hospedaje; los que porten un gen terapéutico pueden servir de vector para introducirlo en las células de los pacientes.)

Las tres empresas buscan también aplicaciones específicas de la terapia génica. Así, Somatix, cofundada por Richard C. Mulligan, del Instituto Whitehead de Investigaciones Biomédicas, explora procedimientos para incorporar determinados genes en un tejido dado, con el fin de que se segregue algún agente terapéutico, por ejemplo, factor VIII, una proteína implicada en la coagulación sanguínea de la que carecen los hemofílicos.

GTI, que se ha centrado en la inserción de genes terapéuticos para combatir diversos cánceres, se distingue de las demás empresas en que está afiliada a un laboratorio público, el Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre, y no a un centro universitario. Esa insólita relación se apoya en una ley dictada hace dos años que permite a los laboratorios del estado comercializar sus hallazgos en colaboración con empresas privadas; la administración conserva todos los derechos de patente sobre los inventos conjuntos y el socio industrial recibe la exclusiva para comercializar el producto.

La ley le llegó en el momento preciso a Wallace H. Steinberg, jefe de la empresa de capital de riesgo Healthcare Investment, de Edison, New Jersey, que desde hacía tiempo quería crear una empresa dedicada a la terapia genética. Colaboró en la redacción de un Acuerdo Cooperativo de Investigación y Desarrollo (CRADA) entre el instituto público y la embrionaria GTI. Se nombró investigador principal de la sociedad a W. French Anderson, jefe de laboratorio del instituto. Anderson no ha abandonado su condición de funcionario público con dedicación exclusiva y no percibe emolumentos de GTI, pero su equipo colaborará con ella.

En este contexto, el Instituto Nacional de la Salud tiene que aprobar la petición de Anderson y sus colegas para realizar los primeros ensayos de manipulación genética. Proponen éstos insertar un marcador genético en los glóbulos blancos que combaten el cáncer para reseguir la proliferación de las células cancerosas en los pacientes, lo que informará sobre el progreso de la terapia. Según Anderson, los expertos de GTI colaborarán probablemente en la realización de las pruebas.

Pese a esas iniciativas comerciales, varias objeciones planean sobre la terapia genética. Sigue cuestionándose si resulta éticamente admisible modificar la estructura genética del paciente. Los expertos argumentan que, puesto que no manipulan los genes que se transmiten en los espermatozoos u óvulos, la técnica difiere escasamente de la administración de un fármaco. Sin embargo, Morgan señala que, si las técnicas resultan eficaces y seguras, la terapia genética podría señalar "el rediseño de la naturaleza de la atención de salud".

Psicología del anuncio

"Atracción por medio de la comunicación", rezaba un titular, tan espectacular cuan engañoso, de un manual para uso empresarial. "Atracción" se refería aquí a la estimulación emotiva de los consumidores, y le seguía la relación de mediciones psicológicas por medio de las cuales los publicistas podían intentar cuantificarla: tensión sanguínea, ritmo cardiaco, temperatura corporal, etcétera. Según hacían constar en 1978 los autores del manual, esas técnicas habían atraído el interés por el "aura científica" que las rodeaba. En una década, el aura se ha desvanecido.

La relación de la industria de la publicidad con la psicofisiología nació en la década de 1950, cuando la imaginación de los técnicos de ventas echó a volar inspirándose en las teorías psicoanalíticas. En 1954, un texto de estrategia comercial se lamentaba de "lo ingenuos que hemos sido al fundamentar las investigaciones comerciales en la consideración de que el ser humano siempre quiere y puede revelar sus sentimientos verdaderos". Empezó entonces la búsqueda de un procedimiento objetivo para evaluar la respuesta del consumidor, en particular, alguna respuesta involuntaria que manifestara lo que se denominó "el estado verdadero del organismo".

Uno de los primeros parámetros tomados en consideración fue la dilatación de la pupila, cuyo uso estableció Eckhard H. Hess, de la Universidad de Chicago, a principios de la década de 1960 como criterio para distinguir "diferencias de interés". Los técnicos comerciales saludaron la técnica con entusiasmo, pese a que en los informes de la asamblea de la Asociación Americana de Marketing celebrada en 1967 se demostraba que el sistema medía mejor la reacción de los varones ante mujeres ligeras de ropa que los gustos publicitarios de los consumidores. Por aquellos años se pusieron de moda también las ondas cerebrales, altura de la voz y la respuesta galvánica de la piel (la resistencia eléctrica cutánea). En la década de 1970 se habló incluso de incluir los detectores de mentiras a la batería de herramientas de prospección del mercado.

Los técnicos de ventas intentaron, asimismo, aplicar la fisiología al diseño de los anuncios. En un artículo aparecido en 1975 en el *Journal of Advertising Research* se postulaba que los anuncios que complacieran al hemisferio derecho del cerebro (es decir, los de contenido principalmente emocional) resultarían más eficaces si se situaban en las páginas izquierdas, mientras que "los anuncios que subrayaran los aspectos científicos de un producto funcionarán mejor si aparecían a la derecha", donde, era de presumir, resultaría más probable que estimularan el hemisferio cerebral izquierdo, más analítico. En 1977, un artículo de esa misma revista animaba a los publicistas a crear versiones ajustadas a individuos de determinados rasgos físicos.

En esta década, tras 20 años de investigaciones, la industria publicitaria no ha logrado aún correlacionar ningún indicador fisiológico con las ventas. No sorprenderá, por tanto, que se haya perdido la confianza en la psicofisiología. "Los métodos ofrecen resultados interesantes", dice Jay Dean, vicepresidente de la empresa publicitaria neoyorkina Young & Rubican, "pero nadie sabe realmente qué hacer con ellos".

Sólo un procedimiento conserva su credibilidad en el sector publicitario: un dispositivo de seguimiento del ojo que, en vez de la atracción, representa el modo con que los individuos miran los anuncios. En efecto, muchos reniegan ya de aplicar el enfoque "de la placa de Petri" al sector de la publicidad. A lo que un planificador de Chiat/Day, otra agencia de la ciudad de los rascacielos, comenta con bastante sentido común: "Nuestros globos oculares no están ni más ni menos articulados que nosotros mismos".

Epidemiología del SIDA en España

En 1981 se diagnosticaba en España el primer caso de SIDA. Siete años después, el último registro oficial elevaba esa cifra a 1471 pacientes; en buena parte son drogadictos y homosexuales

Rafael Nájera Morrondo

El problema del SIDA en España comienza con el diagnóstico del primer caso, en 1981, en un homosexual masculino. Un año después se registran dos casos más en drogadictos que se inyectan por vía intravenosa y otros dos en receptores de productos hemoderivados. En 1983 aparecen ya 12 casos, repartidos entre drogadictos por vía intravenosa (tres afectados), homosexuales masculinos (cuatro), un homosexual y drogadicto a la vez y, por último, cuatro pacientes más que lo han contraído en la recepción de hemoderivados.

En 1982, y en los Estados Unidos, país que pasó de 257 casos registrados en febrero a 514 en julio de ese año, se diseña la definición de caso por parte del Centro para el Control de las Enfermedades de Atlanta, o CDC como se le abrevia por sus siglas en inglés. Esa definición reza así: "presencia de una enfermedad diagnosticada de forma fiable, indicativa, al menos moderadamente, de un déficit de la inmunidad celular subyacente, con ausencia de ninguna causa de inmunodeficiencia o disminución de la resistencia que esté asociada con la presentación de dicha enfermedad"; la definición fue prontamente adoptada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la mayoría de las naciones.

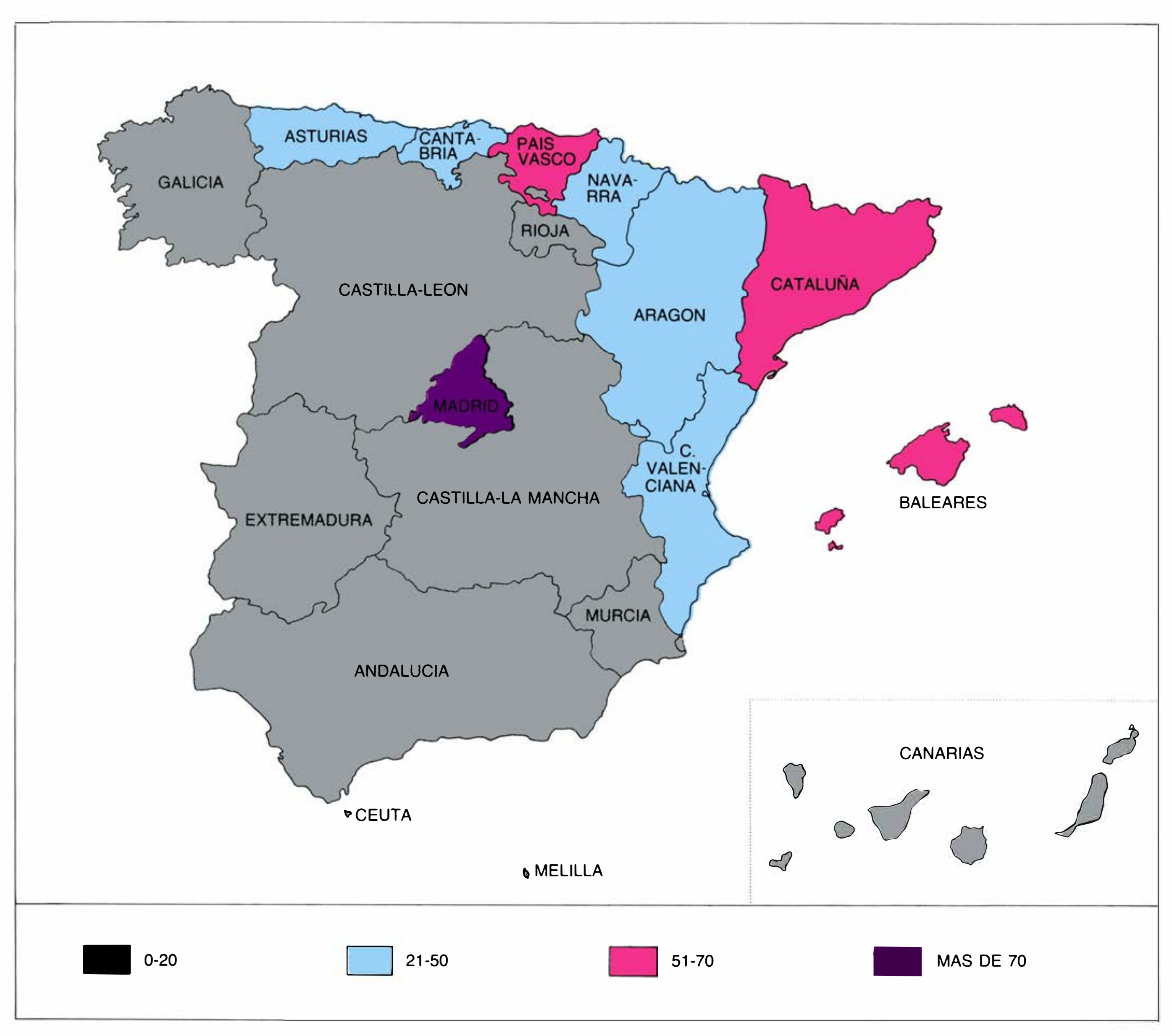
En España, en mayo de 1983, cuando sólo había nueve casos registrados, se crea la comisión nacional de trabajo sobre el SIDA, que adopta la definición del CDC y un protocolo normalizado. (En aras de la verdad histórica debemos precisar que en mayo de 1983 sólo se había reconocido en España dos casos, los restantes se reclasificaron después por la fecha de diagnóstico.)

Desde los primeros momentos del estallido de la pandemia regía, pues, en España un sistema de vigilancia epidemiológica único y homologado, vigente en todas las comunidades autónomas del estado. El sistema de referencia duró hasta diciembre de 1987, fecha en que se adopta la nueva definición del CDC y se revisan todos los protocolos anteriores a la luz de los nuevos criterios, que condicionan la definición a los datos procedentes de las pruebas de laboratorio que señalan la infección por el virus. Admite como enfermedades indicativas de SIDA, en el caso de existir infección comprobada por el laboratorio, la encefalopatía o demencia producida por el virus y la encefalitis subaguda. Se acepta la enfermedad producida por *Mycobacterium tuberculosis* generalizada o que afecte, al menos, un área extrapulmonar, así como el síndrome de extrema delgadez o caquéctico, caracterizado por la pérdida de peso involuntaria de más del 10 por ciento del peso base, acompañado de diarrea crónica o debilidad crónica y fiebre en ausencia de enfermedad o trastorno concurrente que los pueda explicar. En los niños se aceptan las infecciones bacterianas severas, múltiples o recurrentes, y la neumonía intersticial linfoide o hiperplasia linfoide pulmonar.

Las cifras que manejaremos aquí responden a la adopción de la nueva definición del centro de Atlanta, aun cuando a efectos comparativos presentemos algunos cuadros que recogen cifras obtenidas de acuerdo con ambos criterios, por el plan nacional sobre el SIDA y la subdirección general de información sanitaria y epidemiología.

A 30 de junio de 1988, los casos registrados en España eran 1471 (1150 según los criterios de la antigua definición), lo que da una tasa de 38 casos por millón de habitantes. Atendiendo a los factores de riesgo, la mayoría, con 846 casos, corresponde a drogadictos que se inyectan por vía intravenosa (ADVP); viene luego el grupo de los homosexuales masculinos, con 306 casos registrados, seguido por el de pacientes que han recibido hemoderivados (112); a 63 asciende el número de afectados en los que convergen la doble condición de homosexual y ADVP; suman 30 las madres con factor de riesgo, es decir, ADVP o compañeras sexuales de personas infectadas; 21 lo han contraído al recibir una transfusión sanguínea; 18 son los casos registrados de individuos de parejas heterosexuales con factor de riesgo, esto es, alta promiscuidad y trato sexual con individuos ADVP; por último, se desconocen los factores de riesgo de 74 casos. Si combinamos este criterio estadístico con el segmento de población donde se inscriben quienes han contraído el SIDA, observaremos el comportamiento siguiente: los homosexuales masculinos afectados se concentran en la franja de edad que va de los 20 a los 60 años, con claro pre-

RAFAEL NAJERA MORRONDO es el primer director y organizador del Instituto de Salud Carlos III. Se formó en la Universidad de Madrid, donde se doctoró. Completó su formación en el campo de la virología en la Universidad de Birmingham, y desde entonces ha desempeñado distintos cargos académicos y directivos en organismos nacionales e internacionales. Ha investigado en los virus asociados con malformaciones congénitas, epidemiología molecular de diversos virus y, en los últimos años, técnicas relativas a la detección y estudio del virus de la inmunodeficiencia humana. Preside la Sociedad Española de Virología y es experto de la OMS en enfermedades víricas y director del centro colaborador de la OMS para el SIDA.



1. DISTRIBUCION GEOGRAFICA por comunidades autónomas de la incidencia del SIDA en España. La enfermedad se concentra en las comunidades que alojan grandes ciudades (Comunidad Autónoma de Madrid y de Cataluña), focos importantes de turismo (archipiélago balear) o el País Vasco, donde coincide además con un predominio claro de los enfermos con antecedentes de drogadicción. En el polo opuesto, Extremadura es la comunidad menos afectada.

dominio en el intervalo central, de los 30 a los 39 años; adelantan esa década los ADVP, cuyo máximo se registra en el decenio de los veinte; fecha esta última que atrae la masa estadística de los homosexuales y ADVP a un tiempo. Los infectados por el SIDA en la recepción de hemoderivados muestran un comportamiento bastante regular a lo largo de los grupos de edad, con cierto predominio en las edades centrales de la vida.

Tras el factor de riesgo, importa conocer en epidemiología la patología presentada por los individuos interesados. De los 1471 casos registrados, 1148 se caracterizaban por una infección oportunista y 91 por padecer sarcoma de Kaposi; con ambos cuadros sintomáticos había 76 sujetos; en 46 casos se desarrollaban linfomas; 15 mostraban el síndrome caquéctico, ocho encefalopatía aguda y, uno, neumonía intersticial. En los 86 casos restantes se diagnosticó tuberculosis extrapulmonar. Por distribución de sexos, el varón quintuplicaba de lejos la incidencia de SIDA en la mujer, según los datos a 21 de marzo de 1988.

Llama la atención el elevado porcentaje de casos ADVP registrado en España (el 57,5 por ciento de los casos), en comparación con el producido en otros países europeos: la República Federal Alemana declaraba, por ese concepto, un 9 por ciento; Francia, un 12 por ciento; Portugal, un 5 por ciento, etcétera. Sólo Italia destacaba, al alza, con un elevadísimo 62 por ciento. Ahora bien, la tasa de afectados más alta de Europa se detecta en Suiza (marzo de 1987), con un 66,5 por millón de habitantes, seguida de cerca por Francia (65,3) y, un poco alejada ya, Dinamarca (51,4). En estos tres países, los pacientes que han contraído el SIDA se agrupan fundamentalmente en la categoría de homosexuales masculinos, con unos porcentajes respectivos de 57, 59 y 82. España presentaba en esa misma fecha (marzo de 1987) una tasa de 28,9 casos por millón de habitantes, con un 23 por ciento de homosexuales masculinos que han contraído la enfermedad.

Igual que en todos los países, la dis-

tribución geográfica dentro del estado varía notablemente de una comunidad autónoma a otra. Se concentra en las que alojan grandes ciudades (Comunidad Autónoma de Madrid y de Cataluña), focos importantes de turismo (archipiélago balear, donde el porcentaje correspondiente a ADVP es del 38 por ciento, igual que el relativo a los homosexuales) o el País Vasco, con un predominio claro de los enfermos con antecedentes de drogadicción (un 76 por ciento, en tanto que el porcentaje de homosexuales con SIDA es allí del 4 por ciento). Esas cuatro comunidades reúnen el 65 por ciento de los casos detectados en España.

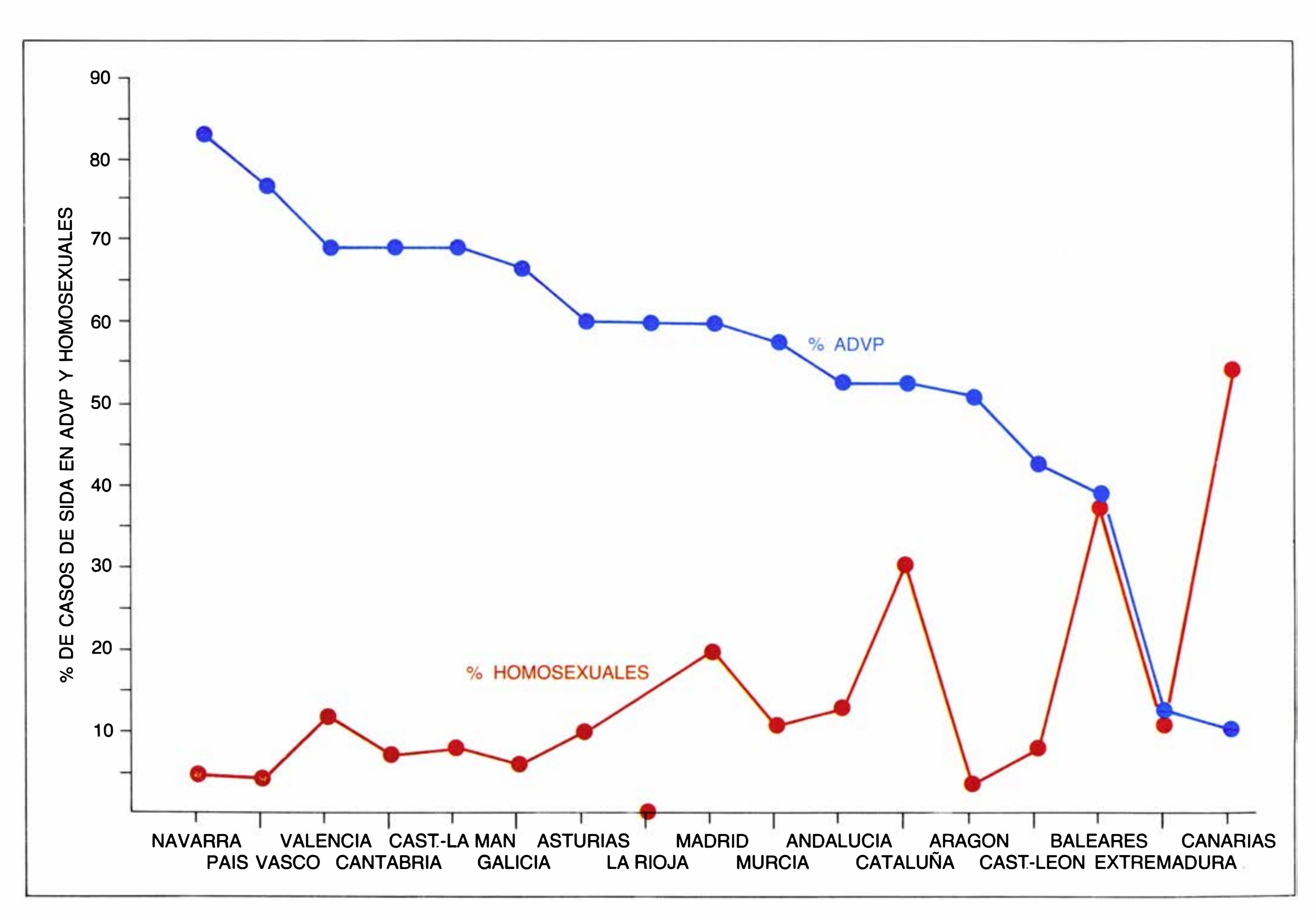
El predominio de la incidencia del ADVP en el ámbito de la drogadicción sobre el universo de homosexuales constituye un fenómeno casi general en España; más del 50 por ciento de los casos registrados correspondían a ADVP en trece comunidades autónomas; sólo cuatro quedaban por debajo: Castilla-León (43 por ciento), Baleares (38 por ciento), Extremadura (12 por ciento) y Canarias (11 por ciento). La región extremeña se distinguía también por ofrecer sólo el 12 por ciento de homosexuales con SIDA y una tasa total bajísima de ocho casos por millón de habitantes; por su parte, el archipiélago canario se acercaba a la pauta europea, la francesa en particular, por su elevado número de casos registrados entre homosexuales (55 por ciento).

La razón entre porcentajes de uno y otro grupo afectado (ADVP/homosexuales) nos aporta una descripción más ajustada de la importancia relativa de los mismos. De dicho cociente se desprende que Canarias, Baleares, Extremadura, Cataluña y Madrid son los entes autónomos en los que la proporción de ADVP afectados apenas triplica la de homosexuales con SIDA; en el resto de la nación esa razón aumenta hasta convertirse en 16,5 veces en el País Vasco; la Rioja no presenta ningún caso tipificado como homosexual, y sólo se han registrado cinco casos de ADVP.

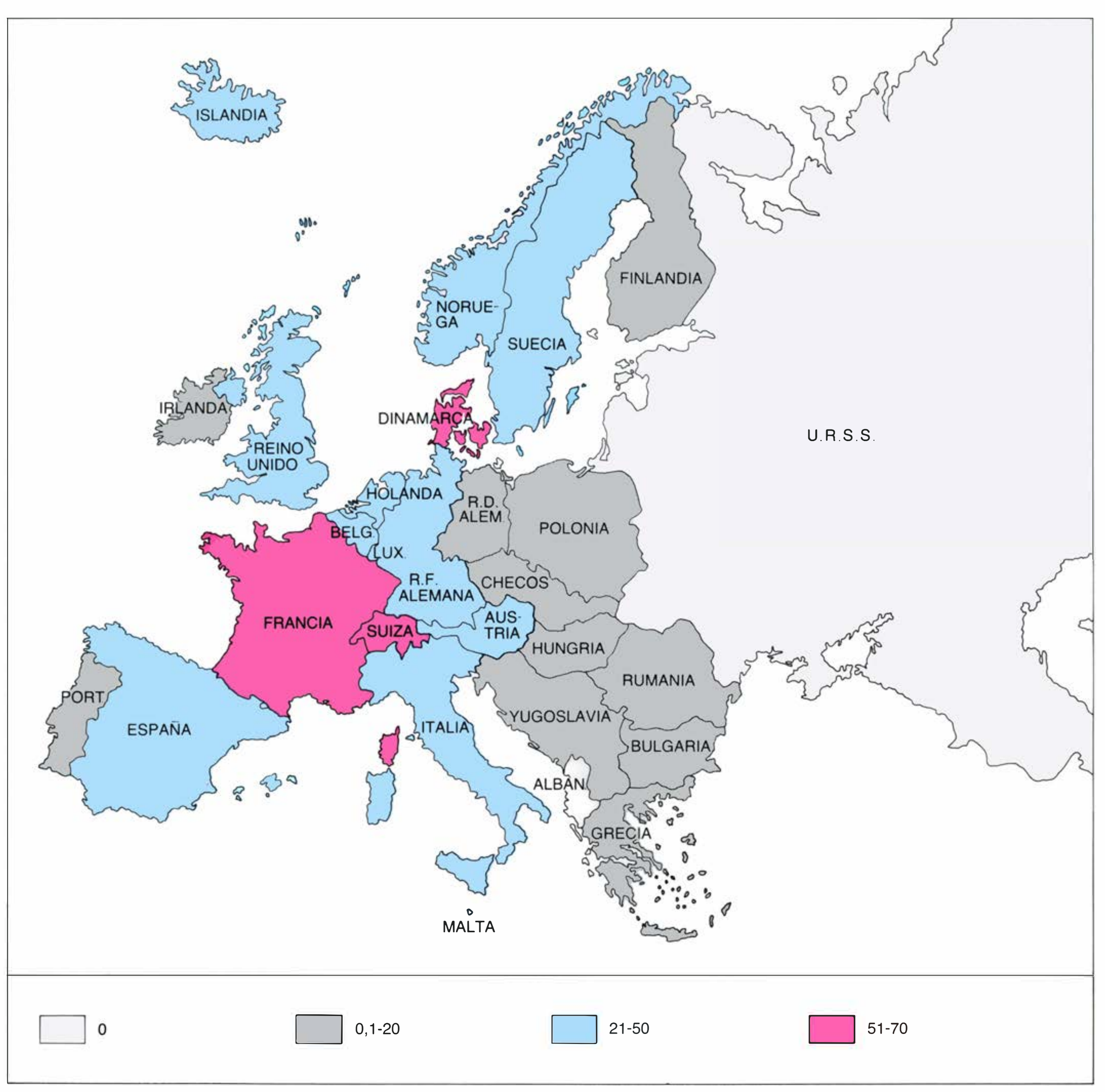
Esa es la situación numérica. Pero, ¿cuáles son los factores desecandenantes de dicha epidemia? Como se ha explicado pormenorizadamente en otras páginas de la revista, el SIDA es un síndrome resultante de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). Ahora bien, desde el momento de la infección hasta la manifestación de la enfermedad que llamamos SIDA, se desarrollan una serie de acontecimientos, variables, que conforman el "caso", de cuya definición nos ocupamos más arriba.

Los factores que condicionan la epidemiología de la enfermedad son múltiples. Comencemos por acotar las características de interés epidemiológico del agente causal. Los virus HIV pertenecen a la familia de los *Retroviridae*, subfamilia *Lentivirinae*.

Se conocen dos tipos del virus de la inmunodeficiencia humana, HIV-1 y HIV-2. Se cree que ambos derivarían de un antecesor común con tropismo por células *T*, si bien uno y otro habrían seguido vías evolutivas distintas



2. PORCENTAJES RELATIVOS de los casos de SIDA en drogadictos y homosexuales en las comunidades autónomas. De los 1471 casos registrados en España a 30 de junio de este año, 846 correspondían a drogadictos que se inyectan por vía intravenosa (ADVP). El grupo de riesgo siguiente principal es el de los homosexuales masculinos, con 306 casos registrados. La razón entre porcentajes de uno y otro grupo afectado (ADVP/homosexuales) nos aporta una descripción más ajustada de la importancia relativa de los mismos. De dicho cociente se desprende que Canarias, Baleares, Extremadura, Cataluña y Madrid son los entes autónomos en los que la proporción de ADVP apenas triplica la de homosexuales afectados o es inferior; en el resto del país la razón aumenta.



3. TASA DE SIDA EN EUROPA por millón de población, según datos publicados por la Organización Mundial de la Salud. Destacan las tasas más elevadas en Suiza, Francia y Dinamarca y las más bajas en Finlandia, Irlanda, Grecia y Portugal. Los países del Este de Europa han declarado muy pocos casos: URSS 4, Rumanía 3, Yugoslavia 26, Polonia 3, Hungría 11, República Democrática de Alemania 6, Checoslovaquia 8 y Bulgaria 3; Albania no ha declarado ninguno.

mucho antes de la eclosión de la epidemia. De ese antecesor común partirían tres líneas evolutivas: un antecesor en el mono, SIV_x, virus hipotético del que habría derivado el SIV_{MAC} (virus de la inmunodeficiencia de los monos, aislado de macacos) y el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 2, HIV-2; otra segunda línea constituida por el SIV_{AGM} (virus de la inmunodeficiencia del simio, presente en el mono verde africano, *Cercopithecus aethyops*), y una tercera vía representada por el HIV-1, o virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1.

La homología global entre los tipos HIV-1 y HIV-2 es del 43 por ciento y, del 72 por ciento, entre HIV-2 y SIV_{AGM}. Estos virus poseen gran variabilidad genética y antigénica, centrada fundamentalmente en el gen *env*, en la manifestación fenotípica de éste a través de las proteínas y, dentro de éstas, en determinadas regiones. Hemos de analizar el lugar donde se encuentran tales virus para, siguiendo la cadena epidemiológica, entender cómo se transmiten.

Los virus necesitan infectar las células para poderse replicar; son, pues, parásitos intracelulares obligados, y sólo transitoriamente se les halla en el medio extracelular. Se trata, además, de virus que muestran un tropismo o tendencia señalada por el receptor CD4 de ciertos linfocitos, proteína que expresan los linfocitos *T* coadyuvantes (o facilitadores). Esa es la razón de que los virus en cuestión acudan a infectar esas células y a cuantas expresen el receptor mencionado. Otras células CD4 positivas pueden ser blanco también de la agresión vírica, sobre todo, células gliales, monocitos y células de Langerhans. Una vez producida la infección,

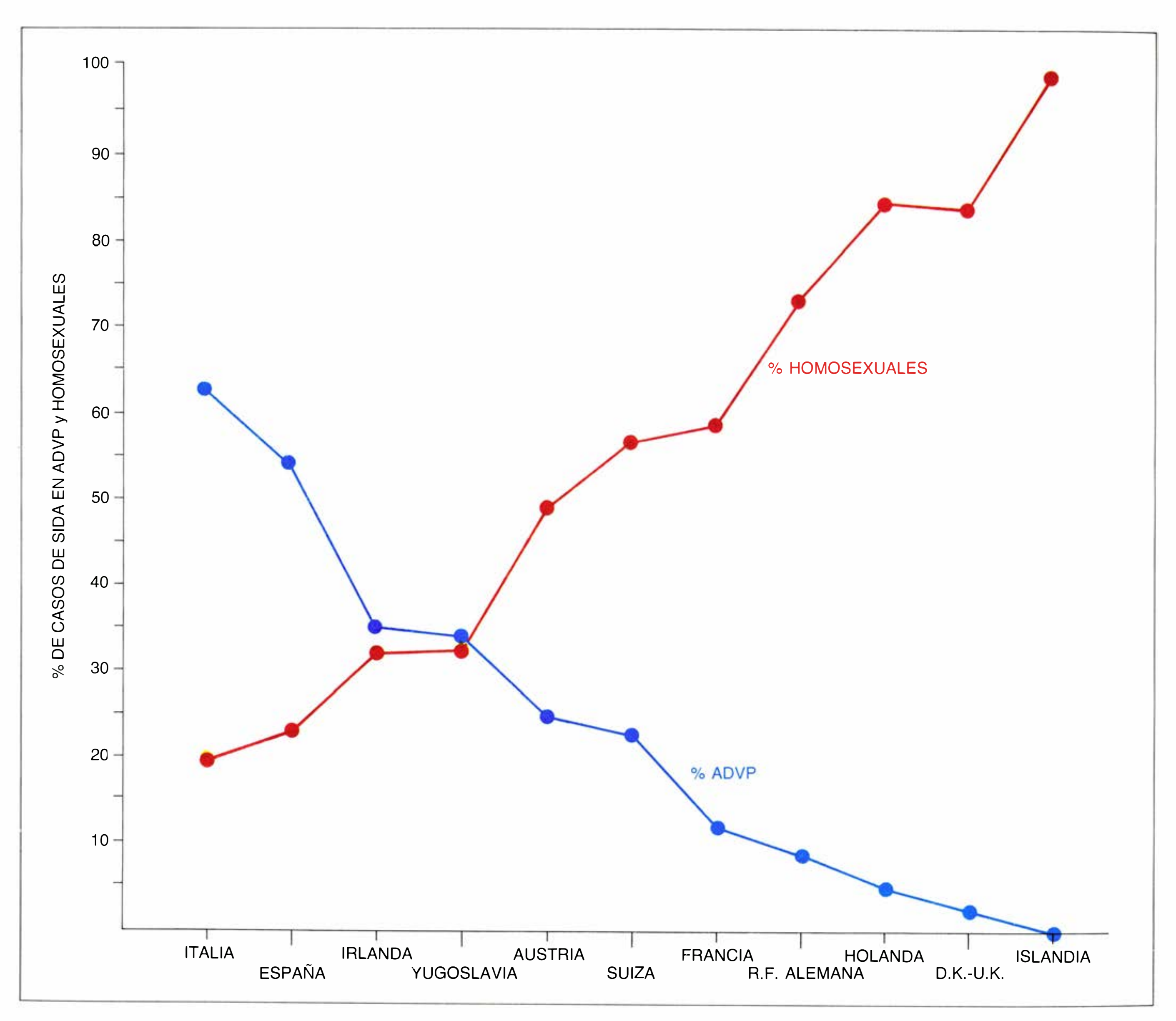
ya sea a través del receptor CD4 o a través de receptores Fc de las inmunoglobulinas, como posiblemente es el caso en células promonocíticas, endoteliales y epiteliales, se fijaría el virus y el genoma vírico se insertaría en el genoma celular. donde se replicaría sirviéndose de la maquinaria celular.

Ya tenemos el material genético del virus introducido en el genoma celular. Puede mantenerse allí en estado latente, sometido al influjo regulador del gen *nef* (y su proteína *p*27), o bien puede entrar en un ciclo activo de replicación y producción de nuevas partículas víricas merced al predominio de los genes reguladores *tat* y *rev*, con sus proteínas *p*14 y *p*18, cuando el linfocito se multiplica a instancia de diversos estímulos antigénicos. De ese modo, se producen numerosas partículas víricas. Las vías de transmisión son aquellas por las cuales, si se pone en contacto la fuente de infección con una persona susceptible, puede producirse la infección (sexual, sanguínea o perinatal). Factor fundamental en el entendimiento de la difusión es la observación de la facilidad con que el virus se propaga desde la fuente.

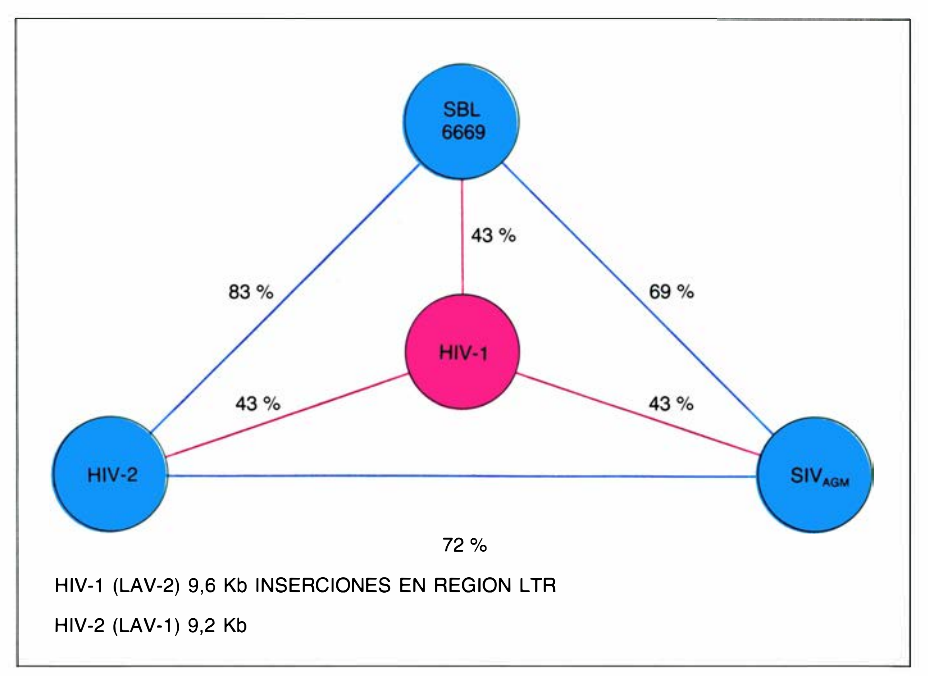
Como consecuencia de la infección aparecerán los primeros síntomas delatores: exantemas, fiebre, malestar y otras manifestaciones de carácter leve, que pueden engañar al médico e inducirle a creer que se trata de una mononucleosis infecciosa o un cuadro pseudogripal. Suele durar una semana, desapareciendo los síntomas.

A partir de ese momento podemos detectar, como ha descrito recientemente uno de los colaboradores de este número, Luc Montagnier, la presencia de anticuerpos anti-*nef* durante un período transitorio entre los 15 y los 90 días posteriores a la infección. También éstos desaparecerán, sustituidos por anticuerpos contra todos los componentes del virus en un proceso de seroconversión, que ocurre aproximadamente a los tres meses. Durante la fase que comprende desde el momento de la infección hasta la seroconversión total, que se prolonga unos tres meses o más, encontramos presencia de antígeno, lo que nos permite corroborar la infección aunque no se detecten anticuerpos.

Hemos revisado al virus, las vías de



4. PORCENTAJES RELATIVOS de drogadictos (ADVP) y homosexuales en los casos de SIDA registrados en Europa. De la comparación de esta gráfica con la figura 2 resalta el elevado porcentaje de enfermos ADVP registrado en España (el 57,5 por ciento de los casos); Alemania Federal declaraba, por ese concepto, sólo un 9 por ciento; Francia, un 12 por ciento; Portugal, un 5 por ciento, etcétera. Sólo Italia destacaba, al alza, con un elevadísimo 62 por ciento del total.



5. HOMOLOGIA DE SECUENCIA entre el virus de la inmunodeficiencia humana y otros retrovirus relacionados. Se conocen dos tipos del HIV: HIV-1 y HIV-2. Se cree que ambos procederían de un antecesor común, del que arrancarían tres líneas: un antecesor en el mono, SIV_X, virus hipotético del que habrían derivado el SIV_{MAC} (virus de la inmunodeficiencia de los monos, aislado de macacos) y el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 2; una segunda línea constituida por el SIV_{AGM} (virus de la inmunodeficiencia del mono verde africano *Cercopithecus aethyops*) y una tercera línea, correspondiente al HIV-1.

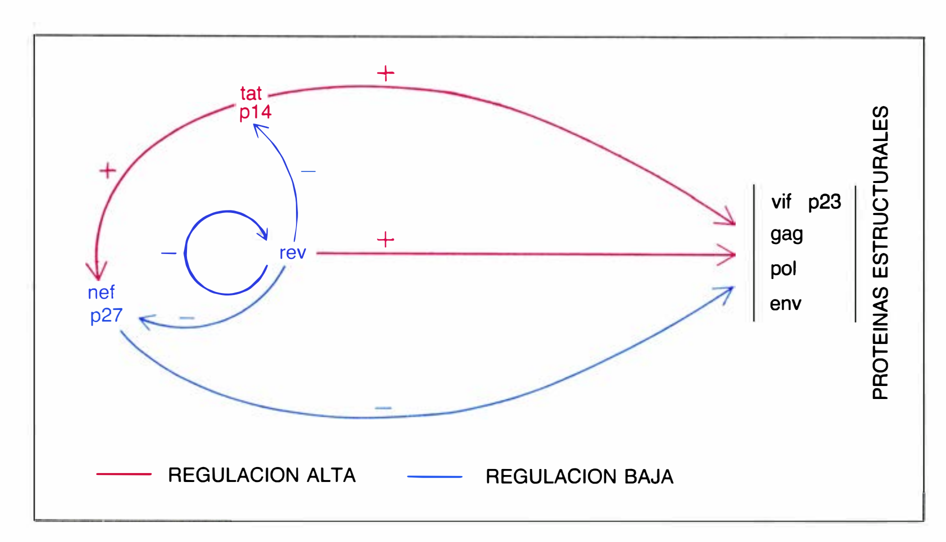
transmisión y la infección. ¿Cuáles son los factores que condicionan el tránsito de infección a enfermedad? ¿Cuál es el período de incubación? A partir de la seroconversión se descubre, mediante el proceso de determinación de anticuerpos, si la persona está o no infectada. Pero sigue sin presentar signo manifiesto de enfermedad. Este período de mero portador suele durar varios años. El centro de Atlanta divide, en razón del período en que se encuentra la enfermedad, la sintomatología del paciente en distintos grupos: infección aguda (grupo I), infección asintomática (grupo II), linfadenopatía persistente generalizada (grupo III) y enfermedad constitucional, neurológica, secundaria u otras (grupo IV); este último se subdivide, a su vez, en distintos subgrupos (enfermedad sistémica, enfermedad neurológica, enfermedades secundarias, cánceres secundarios y otros procesos).

La enfermedad se desarrolla debido a varios factores, destacando la producción de la inmunodeficiencia, o pérdida de las defensas del sistema inmunitario, que constituye uno de los grandes enigmas de la patogenia de la enfermedad. En efecto, si admitimos que uno de cada 1000 linfocitos pueden estar infectados y que la inmunodepresión se produce por el ataque del virus a esas células, resulta que bastarían unos cuantos ciclos de multiplicación para provocar la muerte de todas ellas. ¿Por qué entonces dura años el período de incubación, en particular en sujetos expuestos constantemente a prácticas de riesgo y a otros patógenos?

Los resultados obtenidos con sujetos seropositivos por G. W. Rutherford y D. Werdegar, de la Universidad de California, demuestran que un tercio de ellos no presentan síntoma alguno, al menos durante siete años. Estudios recientes de J. Lang, de la misma universidad, comprueban que una reducción importante del número de linfocitos tampoco lleva aparejada siempre la enfermedad, por lo que hay que apelar a otras funciones todavía desconocidas del sistema inmunitario.

Por lo que a ese estado de resistencia a la enfermedad se refiere, se ha demostrado que, en individuos carentes de síntomas, los leucocitos mononucleares de sangre periférica no liberan virus *in vitro* hasta que no se separa una subpoblación de determinados linfocitos, los $CD8^+$; estos últimos evitarían la multiplicación del virus, no mediante la muerte celular de las células infectadas, sino a través de la producción de factores difusibles supresores.

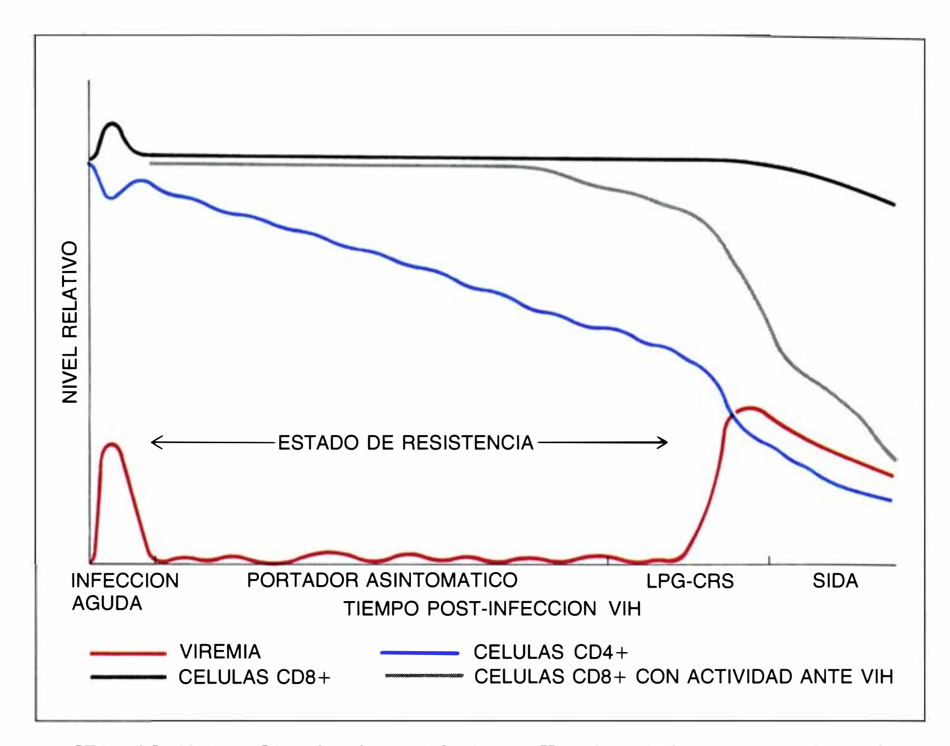
Coincidiendo con el comienzo de la enfermedad se produce un descenso en los niveles de anticuerpo anti-*gag*. (El anticuerpo anti-*gag* se caracteriza por ser la respuesta a los antígenos internos.) Dicho anticuerpo es reconocible especialmente como anti*p*24. Súmase a esto la detección del antígeno *p*24 y a su aumento en las fases avanzadas de la enfermedad. Pero se ignora si nos encontramos ante un aumento en la producción del antígeno *p*24 o una disminución de la síntesis de anticuerpos anti *p*24. Dicho de otra manera, el estado de resistencia en las personas afectadas vendría mediado por una respuesta celular inmunitaria que actuaría tras la infección, sin solución de continuidad, y que, cuando fallara, volvería a producirse la replicación del virus. Esa multiplicación vírica favorecería la aparición de mutantes, con la consiguiente selección posterior de los variantes dotados de ma-



6. MECANISMOS DE REGULACION de la multiplicación vírica. Los virus necesitan del aparato de la célula para poderse multiplicar. Deben introducirse en el genoma celular. Allí pueden mantenerse en estado latente, sometido al influjo regulador del gen *nef* (y su proteína *p*27), o bien puede entrar en un ciclo activo de producción de nuevas partículas víricas merced al predominio de los genes reguladores *tat* y *rev*, con sus proteínas *p*14 y *p*18 cuando el linfocito se multiplica, a instancias de estímulos antigénicos varios.

yor capacidad de supervivencia, lo que abocaría en la progresión de la enfermedad.

En la difusión epidemiológica de la enfermedad intervienen de manera destacada la naturaleza de la vía de transmisión, la dosis del virus y otros factores que hacen de unas personas más sensibles a la infección que otras. Se ha medido la probabilidad de transmisión en casos de parejas sexuales susceptibles (es decir, no infectadas con anterioridad) y monógamas en casos de personas infectadas por inyección o por transfusión de sangre o hemoderivados. Se ha comprobado que la probabilidad de transmisión para una relación heterosexual es de 0,1 a 0,2; para algunos investigadores, esa probabilidad sería independiente del número de actos sexuales realizados. Más difícil resulta evaluar la incidencia probable de transmisión entre homosexuales, por el mayor número de compañeros que en general tienen estas personas; por ello, aunque la probabilidad de esta transmisión parezca mayor quizá no se deba tanto a la mayor facilidad de transmisión cuanto a un cambio frecuente de "pareja". Es también mayor la incidencia probable entre individuos que acuden a clínicas especializadas en enfermedades de transmisión sexual que entre la población general; mayor entre adolescentes y jóvenes que entre la población de edad media, y entre varones de ciertos países subsaharianos que entre una población similar de los países desarrollados.



7. ESTADIOS EN EL DESARROLLO de la infección por HIV. A partir de la seroconversión, podemos conocer, mediante determinación de anticuerpos, si la persona está o no infectada. La sintomatología del paciente suele atravesar cuatro estadios principales, a saber: infección aguda, infección asintomática, linfadenopatía persistente generalizada (LPG-CRS) y enfermedad sistémica. (Figura tomada de Levy, 1988.)

La concentración de linfocitos *T*4 y macrófagos en el fluido seminal interviene también en la facilidad de la transmisión del SIDA. H. Wolf y D.J. Anderson presentaron en el cuarto congreso internacional sobre el SIDA celebrado en Estocolmo este mismo año un informe según el cual, habría 135.000 macrófagos y 14.000 linfocitos *T*4 por eyaculación en hombres sin procesos inflamatorios del tracto genital, en contraste con 2,5 millones de macrófagos y 83.000 *T*4 en varones con problemas inflamatorios, lo que supone 19 veces más macrófagos y seis veces más *T*4, respectivamente. En esa misma línea debemos considerar la parte correspondiente en la transmisión del mal a las úlceras genitales, falta de circuncisión, inflamaciones genitales por clamidias y ectopia de cérvix (más frecuente en mujeres que toman anticonceptivos orales, ya que en ese caso se producen a menudo hemorragias durante el coito.)

Además de los factores que, según acabamos de ver, intervienen en la facilidad de la transmisión, hay otros que podrían dar cuenta de la potencia infecciosa (o infecciosidad, como se la denomina también). Se ha comprobado que enfermos de SIDA en fase avanzada transmiten mejor la infección que los asintomáticos y, en segundo lugar, que el comienzo de la infección en un sujeto es un momento decisivo para su transmisión eficaz a otro. Esos dos momentos principales para la transmisión coincidirían con la presencia en sangre de la glicoproteína *gp* 24. Un tercero sería la maternidad. En el caso de transmisión perinatal, la probabilidad del niño de nacer con infección es del 30 al 50 por ciento, si la madre está infectada. En un estudio europeo reciente, abundando en esta idea, se ha comprobado que el riesgo de transmisión de la mujer embarazada a su hijo, cuando aquélla presenta síntomas, multiplica por nueve el riesgo habitual.

Condición complementaria a la infecciosidad es la susceptibilidad de las personas a sufrir el SIDA. La transmisión encuentra el caldo de cultivo adecuado en las prácticas de riesgo. Ciertas prácticas sexuales aumentan la probabilidad de hemorragias, dada la fragilidad de la mucosa rectal, y facilita el contacto de macrófagos y linfocitos del receptor con el semen del infectado. En el uso de drogas por vía intravenosa puede ser habitual compartir agujas y jeringas con personas infectadas, peligro que crece con la frecuencia y el número de individuos con los que se practica. En este mismo contexto podríamos citar el empleo de materiales no estériles que penetran en la piel, como ocurre en los tatuajes realizados sin los cuidados necesarios de esterilidad.

Se ha eliminado casi por entero el riesgo inherente a la transmisión por productos hemoderivados o por transfusiones sanguíneas, al analizarse previamente los mismos. Puede quedar, sin embargo, la rarísima excepción del denominado período ventana, durante el cual el donante puede ser positivo aunque las pruebas de anticuerpos den resultados negativos. La bibliografía ha recogida hasta un total de 13 casos excepcionales de éstos sobre el total de sueros analizados.

El personal médico y sanitario de los hospitales se halla también expuesto, sobre todo por la posibilidad de pinchazos ocasionados con jeringas y agujas en el momento de extracción de sangre de personas infectadas o por otras prácticas sanitarias, siendo especialmente peligrosa la maniobra de introducir la aguja en el protector de plástico. Se supone que ese riesgo no supera el 1 por ciento. En Inglaterra y Canadá, por ejemplo, de 220 trabajadores con riesgo, ninguno sufrió seroconversión; en España, de 171 acciden-

tes registrados tampoco se ha confirmado ninguna seroconversión, es decir, infección por el virus.

La última cuestión que debiéramos abordar es la relativa al futuro de la pandemia. Pero la verdad es que existen muchas lagunas en el conocimiento de la patogenia de la enfermedad como para que podamos hacer predicciones fiables, salvo las aproximaciones basadas en el número de casos declarados y tiempos de doblaje. Para empezar, no conocemos con exactitud cuántas personas integran el universo de los ADVP o de los homosexuales. La población de los primeros que han iniciado un tratamiento en los centros de deshabituación se elevaba, en 1987, en España a 9727; de éstos, 9686 lo fueron a causa de la heroína; pero convendría distinguir bien los conceptos y separar los habituales, que en España rondan el 60 por ciento, de los ocasionales. Tampoco podemos aventurar el futuro de otra población de riesgo: los homosexuales, un 20 por ciento de los cuales presentan anticuerpos; entre ellos varía mucho, en razón del grado de promiscuidad, iniciación en ciertas prácticas, fechas de comienzo de las mismas, etcétera, por lo que es difícil extrapolar los resultados a colectivos tan amplios y dispares. Además, conviene moverse con cautela en cualquier proyección de cifras, ya que los casos nuevos que se declaran no corresponden muchas veces al momento del diagnóstico; es decir, se realiza una reordenación a posteriori que permite dar una visión más certera de la auténtica evolución de la enfermedad.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

AIDS-A GLOBAL PERSPECTIVE. HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS AND RELATED RETROVIRUSES. R. Nájera, M. I. Herrera y R. de Andrés en *The Western Journal of Medecine*, vol. 147, n.º 6, págs. 702-708; diciembre de 1987.

A MODEL-BASED ESTIMATE OF THE MEAN INCUBATION PERIOD FOR AIDS IN HOMOSEXUAL MEN. Kung-Jong Lui, William W. Darrow y George W. Rutherford III en *Science*, vol. 240, págs. 1333-1335; 3 de junio de 1988.

EPIDEMIOLOGICAL PARAMETERS OF HIV TRANSMISSION. Roy M. Anderson y Robert M. May en *Nature*, vol. 333, n.º 6173, págs. 514-519; 9 de junio de 1988.

MYSTERIES OF HIV: CHALLENGES FOR THERAPY AND PREVENTION. Jay A. Levy en *Nature*, vol. 333, n.º 6173, págs. 519-522; 9 de junio de 1988.

AVANCES EN SIDA, VIH Y RETROVIRUS RELACIONADOS. R. Nájera en *Tiempos Médicos*, anuario 1988; págs. 117-126.

Epidemiología del SIDA en los Estados Unidos

En 1981, funcionarios federales advirtieron que un fármaco de muy rara prescripción comenzaba a recetarse con insólita frecuencia. Era la primera señal que anunciaba así la epidemia del SIDA

William L. Heyward y James W. Curran

El SIDA se ha convertido hoy en una de las causas principales de morbilidad y mortalidad de los Estados Unidos. Ocupa el primer puesto entre las causas de mortalidad en los hemofílicos y los drogadictos que se inyectan por vía intravenosa. Los índices de morbilidad y mortalidad aumentarán en los próximos años, cuando algunos de entre el millón y millón y medio de norteamericanos que están ya infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) desarrollen la enfermedad del SIDA. La mayoría de los afectados se hallará entre varones homosexuales o drogadictos por vía intravenosa; una parte significativa de los mismos serán negros y de origen hispanoamericano ("hispanos"). Ahora bien, si consideramos que el virus se transmite por contacto sexual, a través de restos de sangre en las agujas y otros útiles de los que se sirven los drogadictos, así como de la madre al recién nacido, resultará fácil imaginar múltiples vías de infección posibles, tantas que no dejan segmento de la población norteamericana completamente inmune ante la amenaza del SIDA.

El descubrimiento de la epidemia, la enumeración de las diversas manifestaciones de la infección vírica y el análisis de las circunstancias que permiten que una enfermedad de este tipo se propague son tareas de las que se ha ocupado la epidemiología, campo que estudia la aparición, propagación y control de las enfermedades en una población dada. Los epidemiólogos examinan los índices de morbilidad y mortalidad asociados a la infección por HIV y el SIDA; predicen, además, los posibles cambios en los índices de infección en el transcurso del tiempo.

Reviste especial interés que los epidemiólogos consigan identificar los grupos poblacionales en mayor riesgo de adquirir el SIDA; a tal fin, investigan las posibles formas por las que el virus de la inmunodeficiencia humana se transmite de un individuo a otro. Ello les va a permitir desarrollar mecanismos que eviten la enfermedad o la controlen, mecanismos que son independientes de la preparación de una vacuna o de una terapia. Merced a la determinación de dichos factores de riesgo, el Servicio Público de Salud de los Estados Unidos y otras entidades pudieron dictar normas, ya en 1983, sobre cómo evitar el SIDA; ocurría ello un año antes de la identificación segura del HIV y dos antes de que se difundieran los tests de laboratorio para detectar la presencia del virus.

Para llevar a cabo estas investigaciones epidemiológicas se requiere un control: la recogida de datos de alta calidad, coherentes e interpretables acerca de una enfermedad o infección. Los datos de control se recopilan, de una manera rutinaria, de los informes; vienen éstos clasificados con las indicaciones de los servicios sanitarios locales y estatales; por último, se remiten al Centro de Control de las Enfermedades norteamericano (CDC).

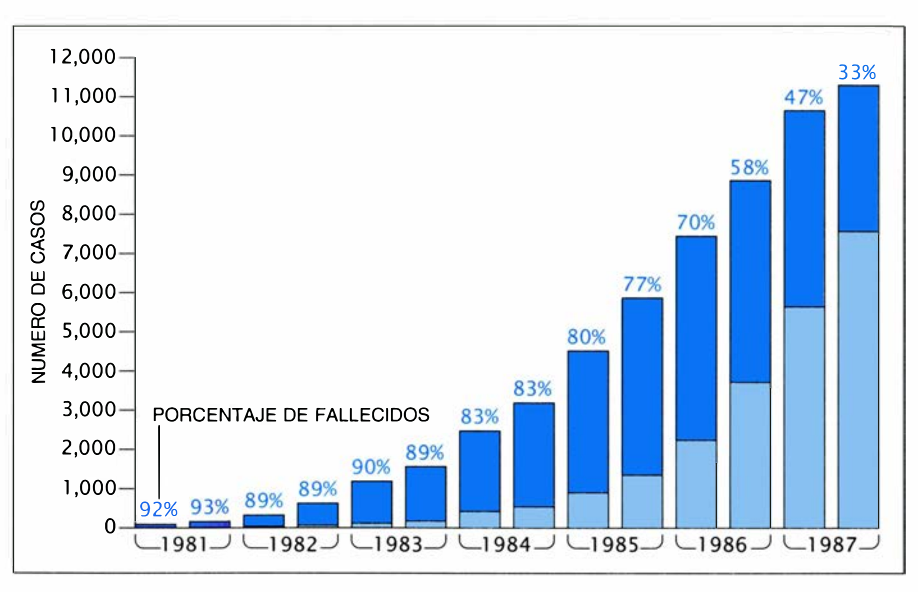
Fue un informe de ese tenor lo que, en junio de 1981, alertó al CDC sobre la existencia del SIDA. El informe en cuestión relataba que, en los últimos ocho meses, se había diagnosticado en Los Angeles cinco casos de un tipo extremadamente raro de neumonía causado por el protozoo *Pneumocystis carinii*. (Los protozoos son microorganismos primitivos.) Dicha neumonía, típicamente oportunista, suele observarse en personas cuyo sistema inmunitario se encuentra severamente destrozado por cáncer o potentes fármacos inmunodepresores. Era una enfermedad tan insólita que el fármaco que se administró para tratarla, el isetionato de pentamidina, se consideró experimental; sólo podía dispensarlo el CDC. El registro del CDC nos atestigua que entre noviembre de 1967 y diciembre de 1979 se recibieron dos únicas solicitudes de isetionato de pentamidina para tratar adultos que habían contraído la neumonía causada por *P. carinii* sin ninguna otra enfermedad colateral. Por contra, en los cinco casos de referencia, la neumonía afectaba a varones homosexuales jóvenes, cuyo sistema inmunitario no presentaba ninguna razón que justificara disfunciones.

Por la misma época, empezaron a entrar en el CDC informes que daban cuenta de una mayor incidencia del sarcoma de Kaposi. Este tipo de cáncer se había diagnosticado raramente en los Estados Unidos, con predominio entre hombres mayores y entre pacientes que recibían una terapia inmunodepresiva. Sorprendentemente, en un intervalo de

WILLIAM L. HEYWARD y JAMES W. CURRAN trabajan en el programa sobre el SIDA en el Centro de Control de las Enfermedades de Atlanta (CDC). Heyward dirige las actividades internacionales del programa. Se hallaba en un laboratorio adscrito al CDC en Alaska, cuando, en 1985, se diagnosticó allí el primer caso de SIDA. Dos años después se le invitó a trabajar en Atlanta. Curran es el director del programa sobre el SIDA. Fue miembro del equipo de investigación del CDC, creado tras conocerse en 1981 los primeros casos, con la finalidad de aunar esfuerzos y estimular la búsqueda de la causa de la enfermedad. Los autores desean hacer constar que las fotografías que acompañan su artículo no son del CDC.



1. DROGADICTO INYECTANDOSE POR VIA INTRAVENOSA. Los drogadictos comparten agujas hipodérmicas y otros adminículos susceptibles de contaminarse con sangre infectada por HIV. Bastan trazas de sangre contagiada para que el drogadicto contraiga la enfermedad. En Norteamérica, el consumo de drogas por vía intravenosa constituye la vía de la mayoría de las infecciones por HIV entre los hombres y las mujeres heterosexuales, así como entre los niños.



2. NUMERO DE CASOS DE SIDA registrados en los Estados Unidos. Dicha cifra sube desde que se diagnosticó la enfermedad en el año 1981. Las dos barras para cada año representan el número de casos diagnosticado en la primera y en la segunda mitad de dicho intervalo. Se indica el porcentaje de mortalidad entre los casos. La mayoría de los pacientes que fueron declarados sidosos antes de 1986 han muerto ya.

treinta meses, se diagnosticaron, entre varones jóvenes homosexuales de Nueva York y California, veintiséis casos de sarcoma de Kaposi. Varios de estos pacientes habían sufrido también una neumonía por *P. carinii* y otras infecciones oportunistas graves.

Poco tiempo después, médicos y epidemiólogos descubrían una incidencia creciente de dos enfermedades, de aparición inexplicable, en varones homosexuales: linfadenopatía crónica (una afección caracterizada por el agrandamiento de los nódulos linfáticos) y linfoma no hodgkyniano indiferenciado y difuso (una enfermedad maligna bastante extraña). Se repetía, una vez más, un mismo factor común subyacente bajo los nuevos hallazgos y bajo los casos descritos con anterioridad de infección oportunista y sarcoma de Kaposi: grave deterioro del sistema inmunitario. Este conjunto de condiciones clínicas vino a configurar un síndrome enteramente nuevo que, desde 1982, se le conoce por síndrome de inmunodeficiencia adquirida o SIDA.

El hecho de que los pacientes compartieran distintas peculiaridades —edad, raza, ciudad de residencia e inclinación homosexual— indujo a pensar en una misma causa determinante, no obstante el amplio espectro de condiciones en que se manifestaba. Además, los tests de laboratorio revelaron que muchos pacientes con linfadenopatía leve, sin ningún otro tipo de afecciones, mostraban, empero, un estado inmunitario anormal, lo que sugería que debía existir un período asintomático en los pacientes entre la infección inicial y el posible desarrollo del SIDA. Durante este período de latencia, una persona podría no sentirse enferma y, sin embargo, transmitir la enfermedad. Lo que a su vez implicaba que el número de individuos capaces de transmitir el agente infeccioso era muy superior que el número de casos de SIDA descritos por el CDC. La enfermedad constituía sólo la punta visible del iceberg de la epidemia.

El método que siguen los epidemiólogos para determinar los factores de riesgo ante una enfermedad se denomina estudio del caso y de su control. En este tipo de trabajo, se va comparando sistemáticamente individuos portadores de la enfermedad correspondiente (casos) con grupos similares de personas libres de la enfermedad (control). El primer estudio nacional de casos control, realizado en 1981 entre varones homosexuales, indicó que el principal factor discriminante en virtud del cual los portadores de la enfermedad se distinguían de los controles homosexuales residía en el número y la frecuencia de los contactos sexuales.

Otro estudio, realizado en junio de 1982, reafirmó la seguridad en la creencia de que había un agente del SIDA y que se transmitía mediante las relaciones mantenidas entre varones homosexuales. El estudio recogió datos sobre el "compañero sexual" de 13 de los 19 primeros sidosos reconocidos entre homosexuales masculinos de Los Angeles. En un período de cinco años antes de que empezaran a manifestarse los primeros síntomas, nueve de ellos habían tenido trato sexual con individuos que más tarde sufrirían sarcoma de Kaposi o neumonía causada por *P. carinii*. Esos nueve sujetos se hallaban también ligados con otra serie de 40 sidosos, interconectados entre sí, que se había registrado en 10 ciudades distintas y cuyo causante era el mismo individuo, que sufrió una linfadenopatía y al que más tarde se le diagnosticó un sarcoma de Kaposi. En resumen, una investigación de estos 40 casos dio como resultado que el 20 por ciento de los primeros casos de SIDA en los Estados Unidos tenían, por lazo común, haber mantenido contacto sexual; resulta inverosímil que esa acumulación estadística hubiera podido formarse por mera casualidad. No obstante, muchos continuaban dudando de que el SIDA pudiera causarlo un agente transmisible.

Llegó entonces la primera prueba sólida que demostraba la posibilidad de otras formas de transmisión. En 1982 se descubrieron sidosos entre las personas que habían recibido una transfusión o hemoderivados y no presentaban, sin embargo, ningún otro factor de riesgo esperado. Dichos casos se confirmaron primero entre personas con hemofilia y, luego, en los receptores de transfusión de sangre, así como entre personas que compartían agujas hipodérmicas para inyectarse droga.

En julio de 1982, a tres hemofílicos de tres estados diferentes se les diagnosticó la neumonía de *P. carinii*. En diciembre del mismo año, se informó de un caso de inmunodeficiencia inexplicable en un infante de 20 meses; sufrió una neumonía por *P. carinii* mortal y había recibido al nacer una transfusión de plaquetas, extraídas de un hombre que murió más tarde de SIDA. Estos casos apoyaban de forma convincente la hipótesis según la cual la causa de la enfermedad era un agente infeccioso que se hallaba en la sangre y posiblemente también en otros fluidos corporales. Los informes de estos casos corroboraban la idea de que el período entre la infección por HIV y la aparición de la enfermedad podía ser bastante dilatado.

A lo largo de los meses siguientes se fueron acopiando nuevos informes que registraban casos de SIDA en individuos que habían recibido transfusiones de sangre unos dos años, por término me-

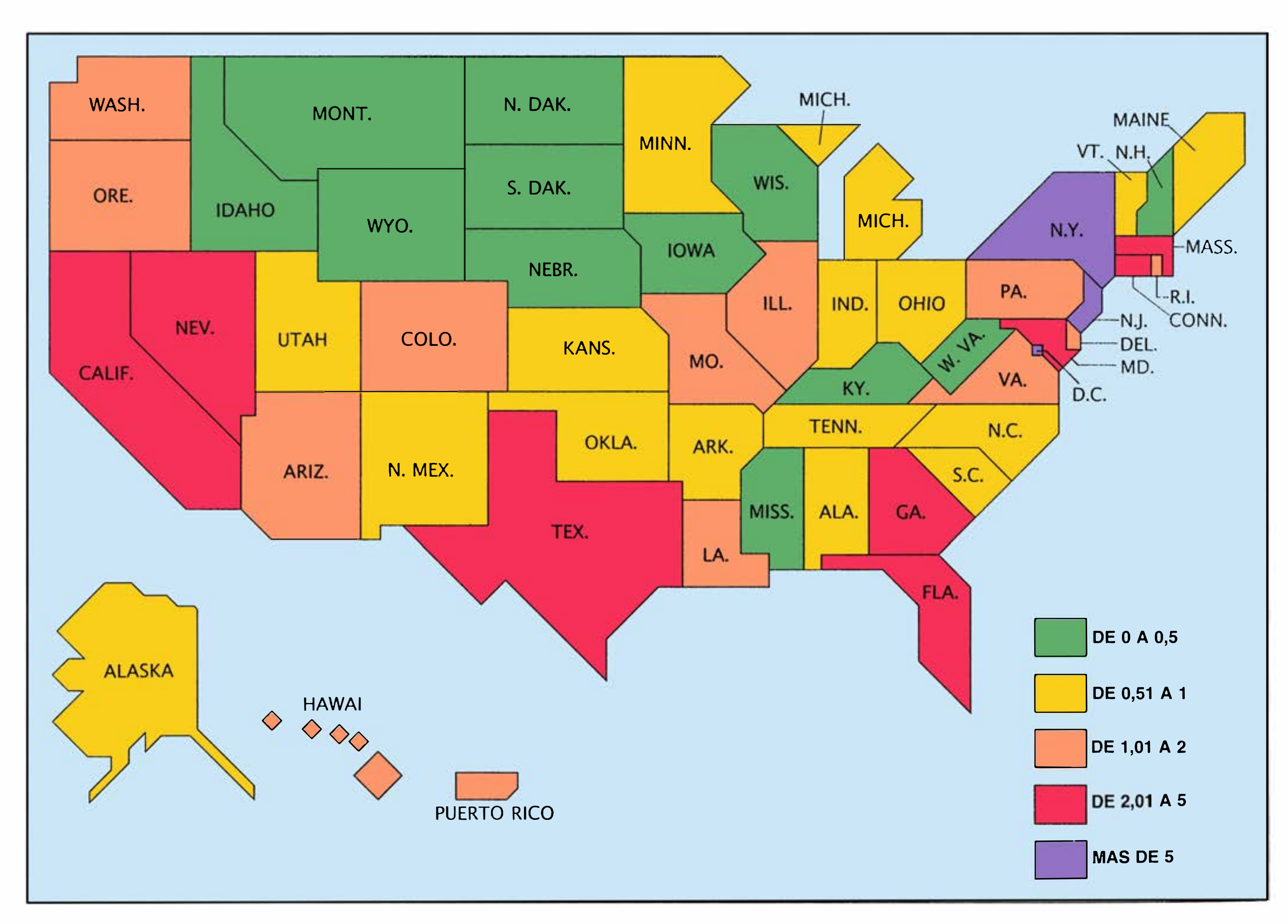
dio, antes de que se manifestaran los síntomas. En cada caso, por lo menos uno de los individuos que habían donado sangre para las transfusiones pudo ser identificado como perteneciente a un grupo de alto riesgo de SIDA (homosexuales masculinos o drogadictos). Estos informes no sólo confirmaban la transmisión del supuesto agente del SIDA a través de la sangre, sino que destacaban también la urgente necesidad de evitar que las personas con factores de alto riesgo donaran sangre y acometer sin dilación tests de laboratorio que detectaran el agente sídico en la sangre donada.

En enero de 1983 se describieron dos casos de SIDA, bien documentados, entre las "parejas" de varones heterosexuales drogadictos, en los que se demostraba que el agente infeccioso podía transmitirse a las compañeras heterosexuales del sujeto infectado, del mismo modo que a las parejas homosexuales. Adentrado ya ese mismo año, se descubrieron sidosos de origen africanocentral y haitiano que no contaban con ningún historial de homosexualidad o drogadicción. Se hizo cada vez más evidente que el SIDA era una enfermedad que se transmitía por contacto sexual y que el principal factor de riesgo residía en el número relativo de compañeros con los que se había cohabitado, sin ninguna preferencia de tendencia sexual. Se observó también que el alcance de la transmisión homosexual, en comparación con la correspondiente transmisión heterosexual del SIDA, variaba de un país a otro.

Puesto que el modo de transmisión de la enfermedad parecía ser a través de la sangre o por contacto sexual, hacia finales de 1982 muchos investigadores estaban convencidos de que el origen del SIDA era un agente infeccioso —con mayor probabilidad un virus— y no el resultado de una exposición a sustancias tóxicas u otros factores ambientales o genéticos. La hipótesis infecciosa recibió la oportunba confirmación cuando el grupo de Luc Montagnier en el Instituto Pasteur de París y el de Robbert C. Gallo en el Instituto Oncológico Nacional aislaron el HIV.

Poco después de descubrir el agente de esta enfermedad se elaboró un test de laboratorio para detectar los anticuerpos contra el mismo en la sangre. La respuesta constituía un índice de seguridad de que la persona de la muestra estaba infectada por el virus. Este test serológico permitió detectar una infección sídica en sujetos que no manifestaban síntomas clínicos y confirmar diagnósticos de SIDA y de otras situaciones relacionadas con el HIV. Gracias a dicho test, se pudo además medir la prevalencia y la incidencia de esta infección de forma directa. (La prevalencia designa el número de individuos infectados en una población durante un intervalo de tiempo dado; la incidencia es el número de nuevos afectados que se produce dentro de un período definido en una población específica.) Sin embargo, quizá más importante fue poder controlar la sangre del fondo nacional que iba a ser transfundida, y evitar, de este modo, nuevos casos de SIDA debidos a transfusiones y a productos hemoderivados.

Los estudios serológicos realizados a



3. DISTRIBUCION GEOGRAFICA del SIDA, donde se pone de manifiesto que el noreste de los Estados Unidos es la región más castigada. El mapa representa los casos de SIDA que había, por 10.000 personas de cada estado (incluidos el distrito de Columbia y el estado asociado de Puerto Rico), el 28 de marzo de 1988.

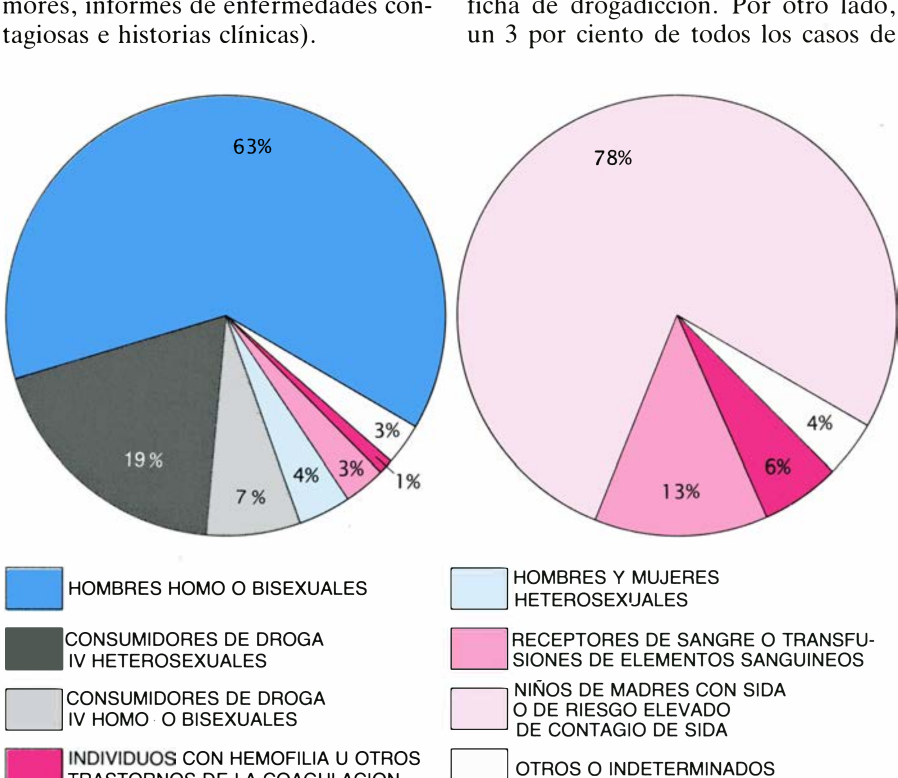
grupos de alto riesgo no tardaron en confirmar lo que se venía sospechando desde un principio: los casos identificados hasta entonces constituían sólo una fracción del número total de personas infectadas con el virus. Se pudo también definir con mejor claridad las formas de transmisión de la enfermedad, los factores relacionados con el riesgo de infección y los grupos específicos de la población que debían ser atendidos como medida de prevención y control. El test serológico estableció el campo clínico de la enfermedad y propició, por parte del CDC, una definición más exacta de "caso sídico", que aumentaría la fiabilidad de los diagnósticos y de los casos documentados de SIDA.

Los casos de SIDA (junto con los relativos a otras enfermedades o condiciones sanitarias) se comunican a las oficinas locales o estatales de los servicios públicos de sanidad. Actualmente, todos los estados de la Unión, el distrito de Columbia y Puerto Rico exigen que dichos informes se entreguen al CDC, sin descubrir la identidad de los pacientes. En la lucha y control del SIDA intervienen hospitales, médicos, clínicas y distintos servicios administrativos (piénsese en la expedición de certificados de defunción, archivo de tumores, informes de enfermedades contagiosas e historias clínicas).

En todo tipo de control importa, sobre todo, que el informe sea completo. Para comprobarlo, se comparan los informes procedentes de distintas fuentes de control. Estudios recientes acometidos en cinco grandes ciudades han demostrado que se han descrito por lo menos el noventa por ciento de los diagnósticos que cumplen con la definición de caso de SIDA. Se trata de una tasa elevadísima, en comparación con la de la mayoría de las demás enfermedades, de las que sólo un 10 o 25 por ciento aparecen descritas de acuerdo con el modelo.

En este orden, el cuatro de julio del año en curso se remitieron al CDC un total de 66.464 casos de adultos y niños sidosos. De éstos, 37.535 —más de la mitad— han muerto, incluido más del 80 por ciento de los pacientes diagnosticados antes de 1985. Desde 1981, cuando aparecieron las noticias de los primeros casos de SIDA, el 63 por ciento de las víctimas de la enfermedad en los Estados Unidos eran varones homosexuales o bisexuales sin ningún historial de drogadicción por vía intravenosa, un 7 por ciento de varones homosexuales o bisexuales con un historial de drogadicción y un 19 por ciento eran heterosexuales, hombres y mujeres, con ficha de drogadicción. Por otro lado, un 3 por ciento de todos los casos de SIDA descritos estaban asociados a transfusiones de sangre contaminada que habían recibido, la mayoría de ellos, antes de 1985 (año en que se estableció el control del suero de los donantes de sangre). Un escaso 1 por ciento de los adultos que contrajeron el SIDA eran hemofílicos. Las formas por las que se adquirió la infección vírica no había quedado determinada en un tres por ciento de los adultos sidosos, debido generalmente a una información incompleta de la frecuencia de sus contactos sexuales con personas de grupos de alto riesgo, entre otros factores.

De los 2702 casos de SIDA atribuidos a la transmisión heterosexual (que representaban el cuatro por ciento del total), 1643 (367 hombres y 1276 mujeres) habían mantenido relaciones sexuales con una persona de la que se podía demostrar que había sido infectada por el HIV o por una persona que pertenecía a otra categoría de riesgos. Otros 1059 nacieron en zonas donde el contacto heterosexual era el modo de transmisión usual. La proporción de hombres con respecto a mujeres portadores de SIDA transmitido heterosexualmente se cifra, en los Estados Unidos, en 1:3,5; ello se debe, probablemente, a la cantidad mayor de hombres infectados de otro modo: por drogadicción u homosexualidad. Cabe, asimismo, la posibilidad de que la transmisión del hombre a la mujer sea más eficaz que la transmisión de la mujer al hombre.



4. GRUPOS POBLACIONALES: cubren los casos de adultos (*izquierda*) y niños (*derecha*) que habían contraído el SIDA con anterioridad al 4 de julio de 1988. Los grupos se detallan en la leyenda. Como puede apreciarse, hombres homosexuales o bisexuales y drogadictos que se inyectan por vía intravenosa suman el 89 por ciento de todos los casos de adultos. Mas de tres cuartas partes de niños sidosos adquirieron de su madre la enfermedad, quien portaba el SIDA o pertenecía a un grupo de máximo riesgo de infección.

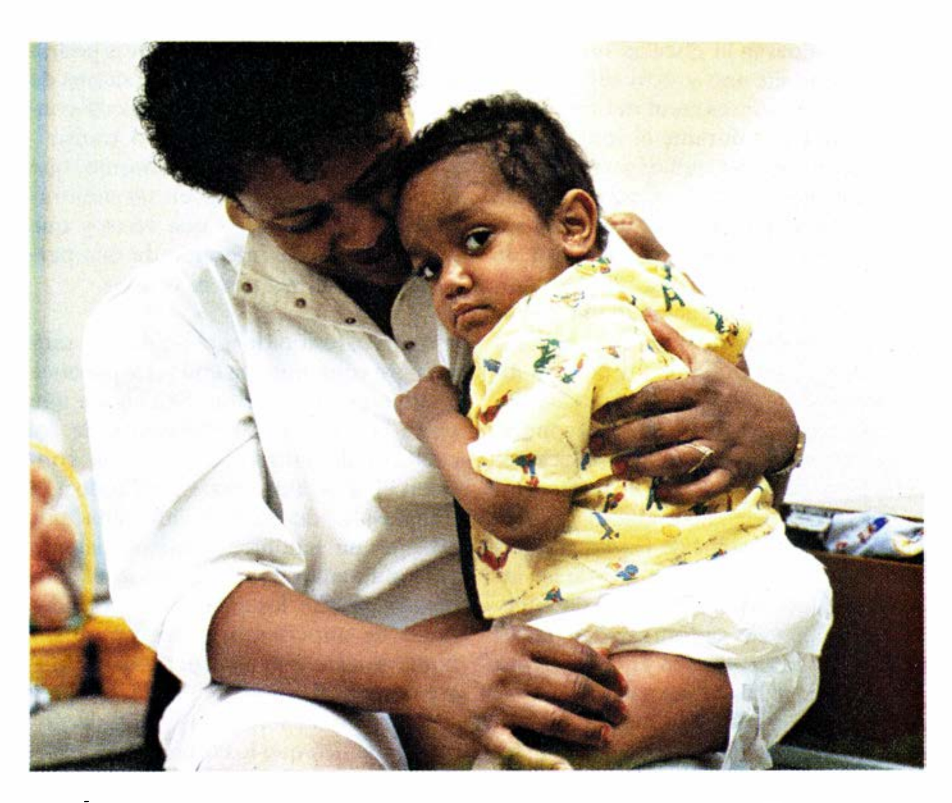
El grupo de afectados que experimenta un crecimiento más rápido no es el de los adultos, sino el de los niños. En los últimos doce meses se han descrito 502 casos de SIDA en menores de trece años, lo que significa un aumento del 114 por ciento sobre el período de doce meses anterior. Hay registrados 1054 casos pediátricos. En un 78 por ciento de los mismos se adquirió la infección vírica durante el período perinatal (antes, durante y poco después del nacimiento). El origen de la mayoría de los casos pediátricos puede encontrarse en la inyección intravenosa de drogas por parte de la madre o por su compañero. En el 19 por ciento de la totalidad de dichos casos, la fuente de infección era la transfusión o un tratamiento de hemofilia.

En los Estados Unidos, el 59 por ciento de los casos registrados de SIDA entre los adultos y el 23 por ciento de los casos infantiles correspondían a blancos de origen anglosajón; sidosos de raza negra eran el 26 por ciento de

los casos de adultos y el 53 por ciento de los casos pediátricos; sidosos de origen hispanoamericano eran el 14 por ciento de los casos adultos y el 23 por ciento de los infantiles. Cifras que contrastan con los porcentajes respectivos de población: 11,6 por ciento de raza negra y 6,5 por ciento de sujetos de origen hispanoamericano.

El porcentaje desproporcionado de sidosos en la población negra y en la de origen hispanoamericano refleja de largo las elevadas tasas de casos de SIDA descritos en drogadictos por vía intravenosa pertenecientes a esos grupos raciales, sus compañeros de cohabitación y los niños. Ante el alto nivel de drogadicción en el noroeste del país, el riesgo que corren la población negra y la de origen hispanoamericano de contraer el SIDA es de 2 a 10 veces mayor que en otro lugar de la nación.

La incidencia de casos de SIDA asociados a transfusión no difiere mucho en los adultos por razón de raza o etnia; sí son significativamente más elevadas en los niños negros, debido quizás a una mayor necesidad de transfusiones para equilibrar el peso del recién nacido, más bajo en los bebés de esa raza.

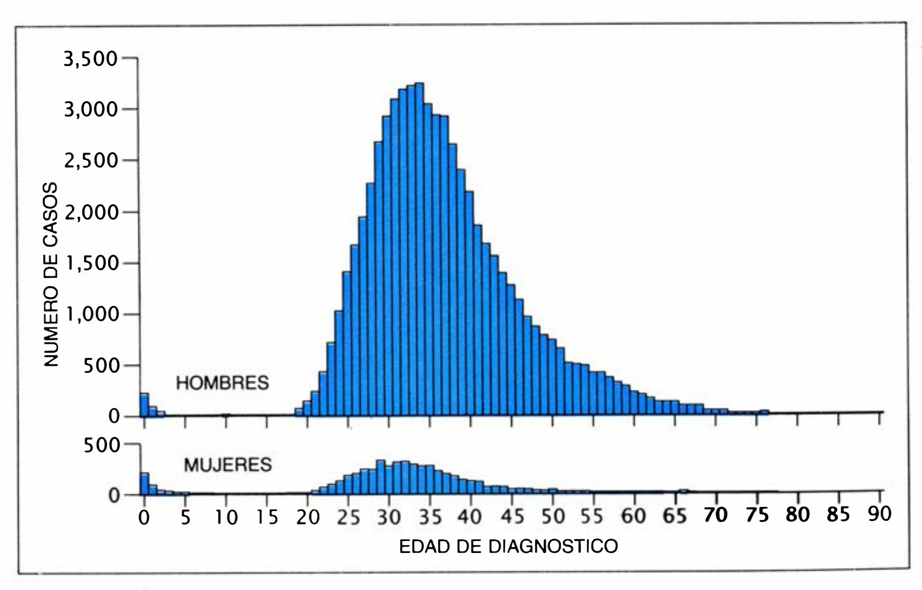


5. NIÑO SIDOSO de cinco años, que representa el grupo de infantes infectados por el virus durante su etapa perinatal: antes, durante o inmediatamente después del nacimiento. La cifra se dobló en el último año.

El virus de inmunodeficiencia adquirida se transmite principalmente por contacto sexual, exposición a la sangre y a productos hemoderivados, y de madre a hijo durante el período perinatal. En los Estados Unidos la transmisión vírica que se produce por vía sexual se registra entre homosexuales masculinos. El riesgo de infección en éstos aumenta con el número de compañeros de cohabitación y la frecuencia con la que son "receptivos" en el coito anal. Se sabe también que el compañero "activo" durante el contacto anal queda asimismo contagiado; hay, además, un informe donde se describe la infección producida en el compañero "receptivo" durante prácticas orogenitales. Se desconoce la eficacia exacta con que se transmite el SIDA a través de las distintas prácticas sexuales, pues muchos homosexuales desarrollan, según las declaraciones, formas y técnicas varias. Igual que otras enfermedades de transmisión sexual, la frecuencia de la transmisión de mujer a mujer parece ser muy baja, aunque se conoce por lo menos un caso que incluía el desgarro de la piel y de membranas mucosas.

En homosexuales masculinos de Estados Unidos y heterosexuales de Africa central, se les ha asociado, con el SIDA, otras infecciones: sífilis y herpes genital, así como otras causas de úlceras anales y genitales. Se supone que el daño operado por estas infecciones en la piel y las membranas mucosas de los genitales pueden facilitar la adquisición o la transmisión del virus del SIDA. Si las enfermedades contraídas por contacto sexual aumentan la tasa de transmisión de HIV, resulta probable que las poblaciones que padecen altas tasas de enfermedades venéreas tengan mayor riesgo de infección por HIV. La prevención y el tratamiento rápido de infecciones transmitidas por contacto sexual podría frenar evidentemente la difusión del SIDA entre la población adulta.

Existen informes documentados de transmisión del HIV de hombre a mujer y en la dirección inversa. A pesar de ello, las poblaciones abordadas no permiten todavía, dado su escaso nú-



6. DISTRIBUCION POR EDADES de los varones y las mujeres que han contraído el SIDA en los Estados Unidos. La ilustración revela que la mayoría de los pacientes son hombres de 25 a 45 años. Los picos que se insinúan en la izquierda de la distribución representan el número creciente de infantes con el síndrome.

mero, comparar la eficacia relativa de transmisión en uno y otro sentido. La transmisión heterosexual del HIV ocurre, sobre todo, durante el contacto vaginal, pero no hay que descartar la vía del contacto anal que, como acaban de demostrar un par de investigaciones sobre la cuestión, aumenta el riesgo de infección en las mujeres. Se ha comprobado que la tasa acumulativa de infección es bastante superior entre las compañeras de drogadictos por vía intravenosa infectados y varones haitianos o centroafricanos que en compañeras de hombres infectados pertenecientes a otros grupos de riesgo (incluidos bisexuales, hemofílicos y receptores de transfusiones). En las parejas heterosexuales en las que uno de los integrantes (el caso índice) se halla infectado, suelen acabar contagiados del 10 al 70 por ciento de sus compañeros a través de la relación sexual.

Esta variabilidad en la tasa de infección no se explica sólo por la frecuencia de contactos sexuales; interviene quizá también el tiempo que lleva el "caso índice" infectado. Se acaba de demostrar que las personas sidosas o portadoras de infección sintomática del HIV pueden transmitir con mayor facilidad la infección vírica que las que presentan una infección asintomática o que se encuentran en estadio precoz de infección. Se sabe, sin embargo, que, a veces, el otro miembro de ese tipo de parejas se ha librado del SIDA, pese a que mantenían relaciones sexuales desde hacía tiempo y no tomaban medidas contra la infección.

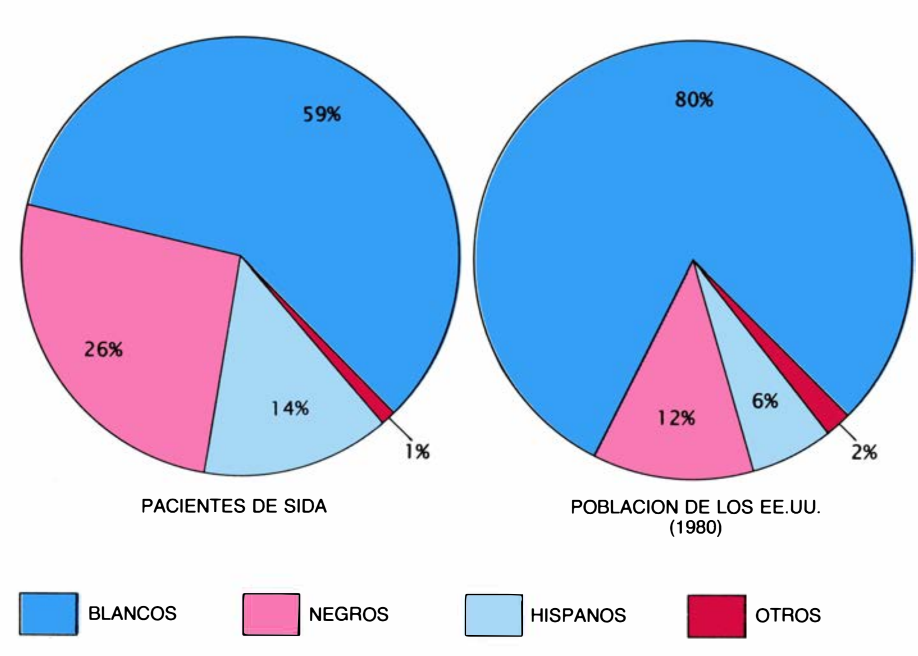
De todo este abanico de datos podría inferirse que, además de los factores de conducta, los factores biológicos contribuyen frecuentemente a la transmisión del virus. Se revela, asimismo, que algunos individuos pueden ser mejores transmisores del HIV que otros y que la posibilidad de infección de una persona varía tal vez con el tiempo.

La transfusión de una unidad de sangre contaminada con HIV produce fácilmente la infección. Se supone que entre el 89 y el 100 por ciento de receptores de sangre contaminada contraen el SIDA. Por suerte para todos, la transfusión de sangre infectada por HIV es un fenómeno casi inexistente en los Estados Unidos, desde el momento en que los individuos considerados de alto riesgo tienen prohibido donar sangre y se controla toda la sangre donada al objeto de detectar la presencia de anticuerpos HIV. Es de dominio público que los drogadictos comparten entre sí las agujas hipodérmicas y otros adminículos relacionados con su adicción. Ese es otro camino por donde entra sangre contaminada en el cuerpo (en cantidades sustancialmente menores que las recibidas por los hemofílicos) y se transmite en consecuencia el virus. En efecto, la inyección de droga por vía intravenosa constituye hoy la fuente principal de transmisión del virus en hombres y mujeres heterosexuales; lo es también de la transmisión perinatal.

La posibilidad de infección sídica si la sangre contaminada penetra en la piel o en las membranas mucosas representa un riesgo profesional pequeño aunque irreversible, para los profesionales de la sanidad. En un estudio realizado por el CDC, de los 870 trabajadores del sector sanitario que se habían pinchado en su piel de modo accidental con agujas contaminadas con sangre de personas sidosas, sólo cuatro desarrollaron una infección por HIV; ahora bien, ninguno de los 104 trabajadores cuyas membranas mucosas o piel se expusieron a sangre contaminada resultaron infectados. En otro estudio realizado entre personal sanitario del Instituto Nacional de la Salud, no sufrieron infección sídica los 103 profesionales que se pincharon con agujas contaminadas, ni se registró ningún caso de SIDA entre los 691 trabajadores que habían expuesto piel y membranas mucosas, en más de 2000 ocasiones, a la sangre o a otros fluidos corporales de pacientes que habían contraído la enfermedad. Estos estudios, que concuerdan con otros datos, aseveran que el riesgo de quedar infectado por HIV en los centros de asistencia sanitaria es bajo y que la mayoría de las veces va asociado a la inoculación percutánea de sangre procedente de un sidoso.

El HIV se transmite de la madre infectada a su hijo recién nacido. Se desconoce, sin embargo, el grado de transmisión correspondiente a la fase de embarazo, alumbramiento y amamantamiento. La presencia de HIV en los tejidos del feto corrobora la hipótesis de que la infección se produce en el útero; por su parte, los informes médicos sobre mujeres que contrajeron el virus inmediatamente después de dar a luz y que luego contagiaron a sus hijos apoyan la idea de la transmisión del virus durante el amamantamiento.

No es fácil la investigación de tales transmisiones perinatales, pues se carece de pruebas diagnósticas fiables que nos capaciten para determinar la infección de HIV en los recién nacidos. Como ocurre con otras infecciones, los hijos de madres portadoras del HIV poseen en la sangre anticuerpos del HIV procedentes de la madre, con independencia de que hayan ellos contraído o no el SIDA. Los anticuerpos del HIV maternos pueden persistir hasta los 12 meses y no se distinguen de los anticuerpos que se puedan presentar en un infante contagiado. Se están desarrollando otras pruebas para identificar en los recién nacidos la infección vírica. Lo normal es que los hijos de madres sidosas se vigilen de cerca durante sus primeros doce meses de vida, para así



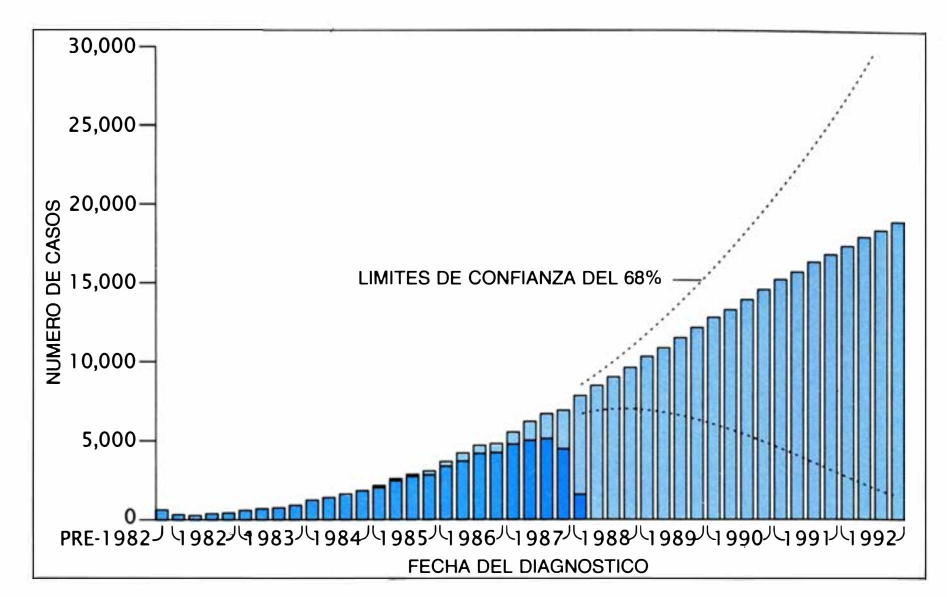
7. CLASIFICACION RACIAL Y ETNICA de sidosos adultos. Saca a la luz una fracción desproporcionada de esos casos entre negros y ciudadanos de origen hispanoamericano. Las cifras reflejan las tasas más elevadas de SIDA entre los estadounidenses drogadictos de raza negra y de origen hispanoamericano y sus "parejas".

observar si se presenta algún indicio clínico o de laboratorio de infección vírica o SIDA.

Ha habido también una gran inquietud ante la posibilidad de que, en circunstancias extrañas, se den nuevas vías de transmisión: una relación fugaz con personas infectadas por el virus o las picaduras de los insectos constituidos en vectores. Aunque se haya extraído HIV de la saliva de los contagiados, la concentración del virus es mucho menor en la saliva que en la sangre. En un estudio realizado por el CDC, ni uno solo de los 48 trabajadores de los servicios de sanidad resultaron infectados después de exponer la piel o las membranas mucosas a la saliva de personas infectadas por HIV.

Para evaluar el riesgo que supone la transmisión vírica mediante cualquier contacto casual, se han realizado diversos estudios de prospectiva (que abarcan varios años), con las familias de los adultos y niños infectados. A pesar de haber convivido bajo el mismo techo miles de días en contacto directo con individuos infectados, ni un miembro de las más de 400 familias examinadas contrajeron el SIDA, salvo los compañeros sexuales de los individuos infectados y los niños nacidos de madres sidosas. En estos estudios, el riesgo de transmisión en la vida y quehacer doméstico resultaba nulo; cabe, pues, afirmar que será extremadamente bajo incluso en hogares de familia numerosa. El riesgo potencial de transmisión en otros ámbitos sociales, así la escuela o la oficina, es, probablemente, menor que en casa.

Los estudios epidemiológicos acometidos en los Estados Unidos y otros países no descubren pautas de infección vírica que corroboren una transmisión vehiculada por insectos. Si el HIV se transmitiese por estos vectores, se observarían más casos de infección entre las personas que vivieran bajo el mismo techo que las infectadas. No se ha podido demostrar ningún caso así, a pesar de los exhaustivos trabajos de control que se han realizado. Tampoco abundan los casos de preadolescentes africanos que estén infectados por el HIV: dificilmente, pues, los insectos pueden constituir una forma importante de transmisión. Cierto es que el HIV sobrevive de varias horas a varios días en el interior de los insectos artificialmente alimentados con grandes cantidades de sangre portadora de altas concentraciones del virus; pero no hay prueba alguna de que el HIV se desarrolle realmente en los insectos. Y ese proceso biológico resulta fundamental en la mayoría de las enfermedades víricas transmitidas por los insectos.



8. INCIDENCIA TRIMESTRAL del SIDA. Se ha proyectado hasta el año 1992 extrapolando las tendencias anteriores a 1987. Los casos reales remitidos al Centro de Control de las Enfermedades de Atlanta hasta el 31 de marzo de 1988 (*color*) suman aproximadamente el 90 por ciento del número total proyectado.

No se puede excluir nunca, para estar del todo seguros, la existencia de modos de transmisión del HIV todavía por descubrir, pero si los hay deberán ser extrañísimos.

Se han elaborado modelos matemáticos para predecir el curso futuro de la infección vírica y el SIDA en los Estados Unidos. Estos modelos, útiles para la planificación de programas de salud pública, toman en cuenta la historia natural de la infección del HIV y dan por válidos los datos aportados por los informes médicos sobre grupos de riesgo de la población, diagnóstico, procedimientos de información e incidencia de la infección vírica. Las proyecciones deben ajustarse también al prolongado período de latencia del SIDA. Se calcula que aproximadamente la mitad de las personas infectadas por el HIV desarrollarán el SIDA de aquí a diez años.

El Servicio Público de Sanidad cifra entre 1 y 1,5 millones las personas infectadas por el HIV en los Estados Unidos. Ahora bien, la epidemia de infección vírica en Norteamérica constituye hoy una amalgama de distintas epidemias que se superponen en parte, cada una de las cuales presenta su propia tasa de difusión; deberá, pues, calcularse la incidencia de cada uno de los grupos de riesgo sídico para predecir con exactitud el curso futuro de la epidemia global. Por desgracia, no hay datos, en número y calidad suficientes, de la incidencia y prevalencia de la infección por HIV en la mayoría de los grupos específicos y áreas geográficas. Recabar, pues, esa información debe constituir objetivo primordial del Servicio Público de Sanidad y de las oficinas de sanidad pertenecientes a los distintos entes administrativos.

Se han utilizado por lo menos dos métodos para pronosticar las tendencias a corto plazo que seguirá el SIDA en los Estados Unidos. De acuerdo con el primero, empleado por W. Meade Morgan y John Karon, del CDC, se traza una curva que represente los casos de SIDA registrados en el pasado y se extrapola hacia el futuro. El segundo, conocido por método de retrocálculo, se sirve de los datos de incidencia actuales y las estimaciones del período de latencia de distribución del SIDA para predecir la tendencia futura de la incidencia del síndrome; lo siguen Ronald Brookmeyer y sus colaboradores de la facultad de higiene y salud pública de la Universidad Johns Hopkins.

Para ambos modelos, las proyecciones de la prevalencia actual del HIV y las tendencias de la incidencia del SIDA que se prevén para los próximos años son muy parecidas. El modelo de extrapolación predice que se habrá diagnosticado durante 1988 unos 39.000 casos de SIDA y que la cifra de incidencia anual habrá aumentado hasta 60.000 casos para 1990. Se prevé asimismo que el número acumulativo de casos alcance los 365.000 a finales de 1992. A pesar de que la incertidumbre asociada con estas proyecciones aumenta cuanto

más lejos miramos, en los dos años transcurridos desde que se hizo la proyección inicial el CDC ha seguido más del 95 por ciento de los casos proyectados.

Por durar varios años el período de latencia, la incidencia de los casos registrados seguirá creciendo todavía varios años después de que la incidencia de infección por el HIV quede estabilizada o empiece a declinar. Aunque los datos disponibles resultan insuficientes para poder determinar si la incidencia general anual de infección vírica ha logrado estabilizarse, los informes que se tienen sobre homosexuales masculinos, receptores de transfusiones y personas con hemofilia son alentadores.

Investigaciones exhaustivas sobre el grupo de homosexuales masculinos, sometidos a seguimiento durante un período de varios años, aportan cifras de incidencia del HIV entre 1985 y 1987 menores que en los primeros años de esta década. Tal descenso puede atribuirse, al menos parcialmente, al cambio substancial operado en el comportamiento de los homosexuales masculinos, según se demuestra en varios trabajos. Debido quizá también a ese cambio ha caído el número de casos de sífilis y gonorrea en el grupo.

A pesar del sentido descendente de esas tendencias, la caída reciente de la tasa de incidencia en varones homosexuales no se produce de manera uniforme. En este medio, el riesgo de infección HIV sigue siendo elevado. Por contra, desde que se exige analizar la sangre y los hemoderivados por si hubiera anticuerpos HIV, la incidencia de la enfermedad entre hemofílicos y receptores de transfusiones de sangre se ha desvanecido.

Los tests serológicos aplicados, a lo largo de un intervalo superior a los 30 meses, a reclutas del ejército norteamericano han servido para demostrar tasas de infección vírica estables o declinantes entre los reclutas, tomadas en grupo o analizadas según la edad, el sexo, la raza, la etnia o lugar de origen. Estos resultados sugieren que la gente con mayor probabilidad de hallarse infectada procura rehuir selectivamente del alistamiento, lo que dificulta una interpretación objetiva de los datos. De cualquier modo, esos mismos datos no sugieren un aumento explosivo de la tasa infecciosa en la población de la que se han extraído los reclutas.

Las tasas de incidencia se miden directamente entre los grupos cuyos miembros se someten a examen más de una vez. En Estados Unidos seguirá siendo difícil determinar con exactitud la incidencia de la infección vírica, pues los individuos que acaban de contraer la enfermedad no suelen buscar cuidado médico y resulta muy difícil tomar una muestra de poblaciones que sean representativas. Ello obliga a emplear las tendencias de prevalencia entre los grupos que se recaban en las pruebas de HIV para estimar las tendencias generales de la infección vírica.

Para controlar la infección vírica y el SIDA en los EE.UU. es necesario educar y aconsejar a la gente que se comporte de suerte que evite la transmisión del HIV. Aconsejar a las personas infectadas con el HIV significa no sólo enseñarles a ellos y a su "pareja" cómo cortar la transmisión del HIV, sino ofrecerles también cuidados médicos, servicios sociales y muy posiblemente tratamiento para salir del mundo de la droga. Dicho tratamiento, reforzado por la prevención del consumo, constituiría sin la menor duda un paso decisivo para impedir la transmisión vírica, pues se evitaría compartir agujas hipodérmicas y demás adminículos contaminados.

Quedan muchas fases por aclarar en la dinámica de la infección de HIV. Habría que otorgar prioridad, en la política sanitaria local y estatal, a definir mejor la población exacta que está en peligro de contraer el SIDA y aprovechar esa información para acometer programas de prevención. Ambas líneas de operación, la epidemiología básica y la epidemiología aplicada, deberán gozar de atención principal si se quiere poner coto a la propagación del HIV en los Estados Unidos.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

AIDS: FROM THE BEGINNING. dirigido por Helene M. Cole y George D. Lundberg. American Medical Association, 1986.

AIDS (ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME) AND OTHER MANIFESTATIONS OF HIV INFECTION. Gary P. Wormser, Rosalynd E. Stahl y Edward J. Bottone. Noyes Publications, 1987.

HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTION IN THE UNITED STATES: A REVIEW OF CURRENT KNOWLEDGE. Timothy J. Dondero y el HIV Data Analysis Team en *MMWR* (*Morbidity and Mortality Weekly Report*), vol. 36, Suplemento n.° S-6; 1987.

REPORT OF THE PRESIDENTIAL COMMISSION ON THE HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS EPIDEMIC. U.S. Government Printing Office, 1988.

Epidemiología internacional del SIDA

Los informes recogidos por la Organización Mundial de la Salud cifran en cinco millones las personas infectadas por el virus del SIDA. En los próximos cinco años habrá otro millón más

Jonathan M. Mann, James Chin, Peter Piot y Thomas Quinn

Desde que se denunció en 1981 la pandemia de SIDA, la magnitud potencial de la misma se ha recibido con cierto escepticismo e indiferencia. Aunque la epidemia se encuentra todavía en sus primeras etapas y sus dimensiones finales son difíciles de juzgar, no cabe dudar de la amenaza sin precedentes que el SIDA constituye para la salud mundial. Los datos que poseemos sobre la enfermedad hablan de más de 250.000 casos registrados, revelan que en todo el mundo hay de cinco a diez millones de individuos infectados por el virus del SIDA y anuncian la aparición de cerca de un millón de nuevos casos en el transcurso de los próximos cinco años. En resumen, parece que la situación global empeorará seriamente antes de que pueda controlarse.

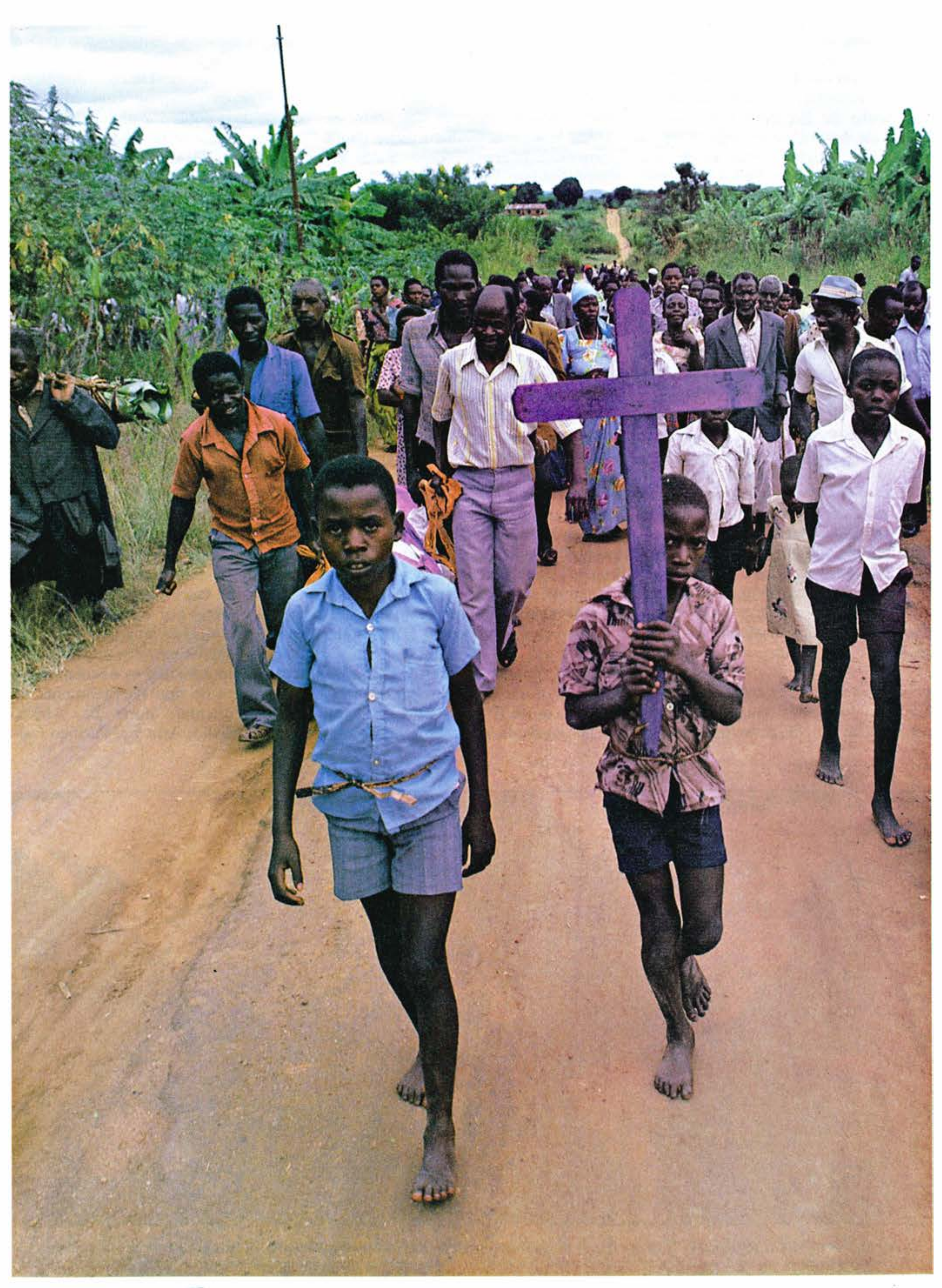
Tan grave pronóstico se basa en los numerosos estudios epidemiológicos que han permitido establecer las pautas actuales de distribución del virus responsable de la inmunodeficiencia humana (HIV), causante del SIDA, y sus diversas formas de transmisión. La Organización Mundial de la Salud (OMS) a través del programa mundial de lucha contra el SIDA, coordina los controles y registros mundiales del SIDA, gracias a los cuales se ha definido su esquema global de distribución. Las oficinas regionales de la OMS y los ministerios de sanidad de cada país se encargan de enviar sus comunicados a Ginebra. La precisión y el rigor de estos comunicados varía según la zona en cuestión. En los Estados Unidos, por ejemplo, estudios realizados por el Centro de Atlanta para el Control de Enfermedades indican que, del total de casos diagnosticados, se declaran como tales entre un 80 y un 90 por ciento. Parece ser que, en la mayoría de los países desarrollados, un porcentaje elevado de los casos diagnosticados sí se comunican a las autoridades sanitarias. Sin embargo, la mayoría de los casos de SIDA ocurridos en países en vías de desarrollo no han sido informados a la OMS, por falta de reconocimiento y diagnosis, sobre todo.

JONATHAN M. MANN, JAMES CHIN, PETER PIOT y THOMAS QUINN son colaboradores en la investigación sobre el SIDA. Mann dirige el programa mundial de lucha contra el SIDA (GPA) de la Organización Mundial de la Salud desde su creación en 1986. Chin es el jefe de la unidad de estudios estadísticos sobre el SIDA del GPA. Piot enseña microbiología en el Instituto de Medicina Tropical de Amberes. Quinn forma parte del personal médico del Instituto Nacional de la Salud y del Hospital Johns Hopkins de Baltimore.

Los millares de casos de SIDA que se registran ahora cada año son el resultado de infecciones por HIV que comenzaron a propagarse ampliamente, y sin saberlo, en los años setenta, antes incluso de que se reconociera la enfermedad y se aislara el HIV. Aunque se han encontrado anticuerpos contra el virus del SIDA en estudios retrospectivos de muestras de sangre recogidas en Zaire en 1959, el verdadero origen del HIV todavía no se conoce con certeza; ese desconcierto se puso de manifiesto cuando, en 1987, la Asamblea Mundial de la Salud declaró que el HIV "es un retrovirus natural, cuyo origen geográfico está por determinar". En 1985, se descubrió un virus parecido en Africa occidental. El virus original y el nuevo son los actuales HIV-1 y HIV-2, respectivamente. Aunque observaciones provisionales sugieren que las infecciones causadas por HIV-2 podrían ser menos patogénicas que las causadas por HIV-1, no se ha establecido todavía con el debido rigor la historia natural del HIV-2, y para los propósitos de este artículo supondremos que los dos virus tienen efectos similares.

Ya contamos con una visión clara de cómo se transmite el HIV. Los estudios realizados apoyan consistentemente que el virus se transmite por contacto sexual (vaginal o anal), por inyección o administración de sangre infectada y de madre infectada a hijo. No existe ninguna prueba de que la transmisión ocurra a través de alimentos o agua, por picaduras de insectos o al toser o estornudar. Más importante incluso es que no existen pruebas de transmisión ocasional entre individuos de una misma escuela, local de trabajo o cualquier otro marco social de ese tipo. Por tanto, no debería permitirse que los hechos básicos relacionados con la transmisión sean distorsionados por manifestaciones o rumores personales. No se olvide que el conocimiento de cómo se propaga y no se propaga el HIV resulta crucial para el desarrollo de medidas de control adecuadas y eficaces.

Después de la infección, una persona podría permanecer años enteros sin síntomas aparentes. Una proporción desconocida de individuos infectados manifiestan, de forma precoz y por un breve período de tiempo, una enfermedad del tipo de la mononucleosis, con fiebre, acompañada de malestar y posiblemente de sarpullidos. Estos síntomas, cuando se presentan, desarrollan contemporáneamente anticuerpos contra el HIV y pueden detectarse ya. Suele ocurrir esto de dos semanas a tres meses después de la infección; rara vez más tarde. Desde este momento, transcurrirá un promedio de ocho o nueve años antes de que se desarrolle completamente el SIDA. El índice de mortalidad para el SIDA, una vez manifestado, es muy alto, pudiendo alcanzar



1. FUNERALES POR VICTIMAS DEL SIDA. Este tipo de celebraciones ocurren a diario en Kyotera, una aldea de Uganda, de la que han huido casi todos los comerciantes y en la que la mayoría de los niños se han quedado ya huérfanos. El virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), causante del SIDA, ha infectado ya a un 15 o un 20 por ciento de ciertos sectores de la población urbana adulta de Uganda, así como de otros países: Congo, Rwanda, Tanzania, Zaire y Zambia.

un cien por cien. El intervalo entre el diagnóstico de la enfermedad y la muerte varía ampliamente: en los países desarrollados, alrededor de un 50 por ciento de los pacientes mueren dentro de los 18 meses siguientes al diagnóstico, mientras que el 80 por ciento lo hacen dentro de los 36 meses. El período de supervivencia parece ser más corto en Africa y Haití, pero esto puede obedecer a un diagnóstico tardío y a la pobreza de las instalaciones médicas. No se ha encontrado hasta el momento ningún grupo étnico que sea resistente al HIV.

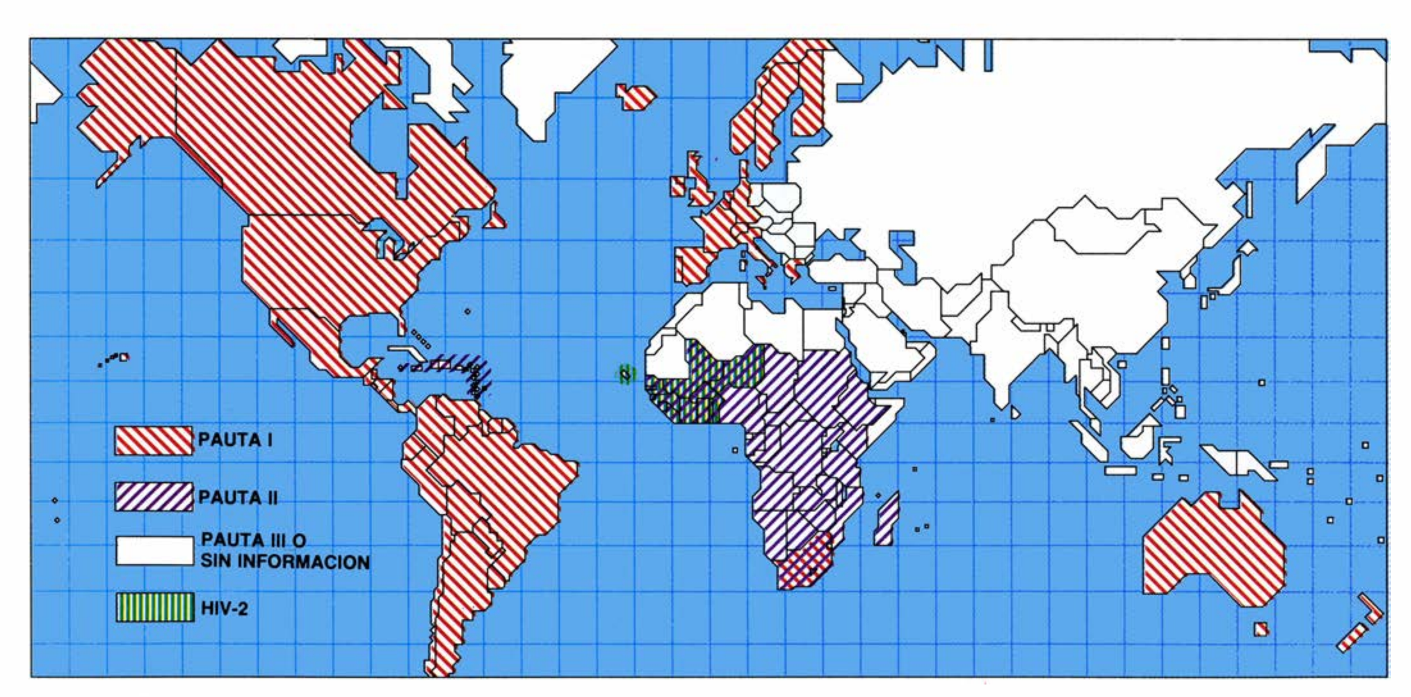
Puesto que la infección por HIV suele preceder, en varios años, al desarrollo del SIDA, no hemos de limitarnos a los casos de SIDA declarados si queremos conseguir una buena panorámica de la distribución actual; es necesario, además, recoger datos sobre el número o proporción de gente que ha contraído el virus. Esos datos serológicos revelan, ante la presencia en sangre de anticuerpos contra el HIV, que una persona ha quedado infectada. El análisis de dichos datos y de las informaciones relativas al SIDA ha permitido reconocer tres modelos o pautas de la enfermedad, nítidamente distinguibles a pesar de su generalidad.

La pauta de tipo I es característica de los países industrializados con un número elevado de casos declarados. Estados Unidos, México, Canadá, buena parte de Europa occidental, Australia, Nueva Zelanda y ciertas zonas de Iberoamérica se acomodan a ese modelo. Algunas regiones del norte de Africa secundan también dicha pauta primera, a pesar de no ser zonas industrializadas. En los países que se ajustan a la pauta de tipo I, el HIV comenzó a generalizarse, probablemente, a finales de los años 70. La mayoría de los casos se dan en varones homosexuales o bisexuales y consumidores de droga por vía intravenosa. La transmisión heterosexual, responsable de un pequeño porcentaje de casos, está creciendo. Hubo transmisión debida a las transfusiones de sangre o de productos hemoderivados entre finales de los setenta y 1985, pero se ha conseguido ya eliminar esa vía casi del todo, convenciendo a la gente inmersa en los grupos de alto riesgo de que se abstuvieran de donar sangre y gracias al rastreo, rutinario y eficaz, de anticuerpos contra el HIV entre los donantes de sangre. Las agujas sin esterilizar, exceptuando las usadas por consumidores de droga por vía intravenosa, no constituyen un factor relevante en la transmisión del HIV en los países incluidos en la pauta de tipo I.

En las zonas que siguen la pauta de tipo I, la razón varón/hembra de sidosos varía entre 10 a 1 y 15 a 1. Dado el escaso número de mujeres infectadas en esos países, la transmisión perinatal (de madre a hijo) no es todavía un fenómeno frecuente. De acuerdo con los datos serológicos, no llega al 1 por ciento de la población global de los países con pauta de tipo I la cifra de infectados por HIV, aunque puede llegar a alcanzar más de un 50 por ciento en grupos que exhiben un comportamiento de alto riesgo: varones homosexuales con múltiples parejas y drogadictos por vía intravenosa que comparten agujas o jeringas sin esterilizar.

La pauta de tipo II se observa actualmente en zonas de Africa meridional, central y oriental y, con intensidad creciente, en ciertos países iberoamericanos, especialmente los del Caribe. Lo mismo que aconteció con las zonas de tipo I, los países que siguen la II presenciaron el comienzo de la propagación general del virus en las postrimerías de la década de los setenta. Pero, a diferencia de las zonas de tipo I, en las áreas con el tipo II la mayoría de los casos se dan entre heterosexuales; la razón de varones a hembras infectadas es de aproximadamente de 1 a 1. La transmisión entre homosexuales o entre drogadictos por vía intravenosa no existe o su nivel es muy bajo y, puesto que hay muchas mujeres infectadas, la transmisión perinatal es frecuente.

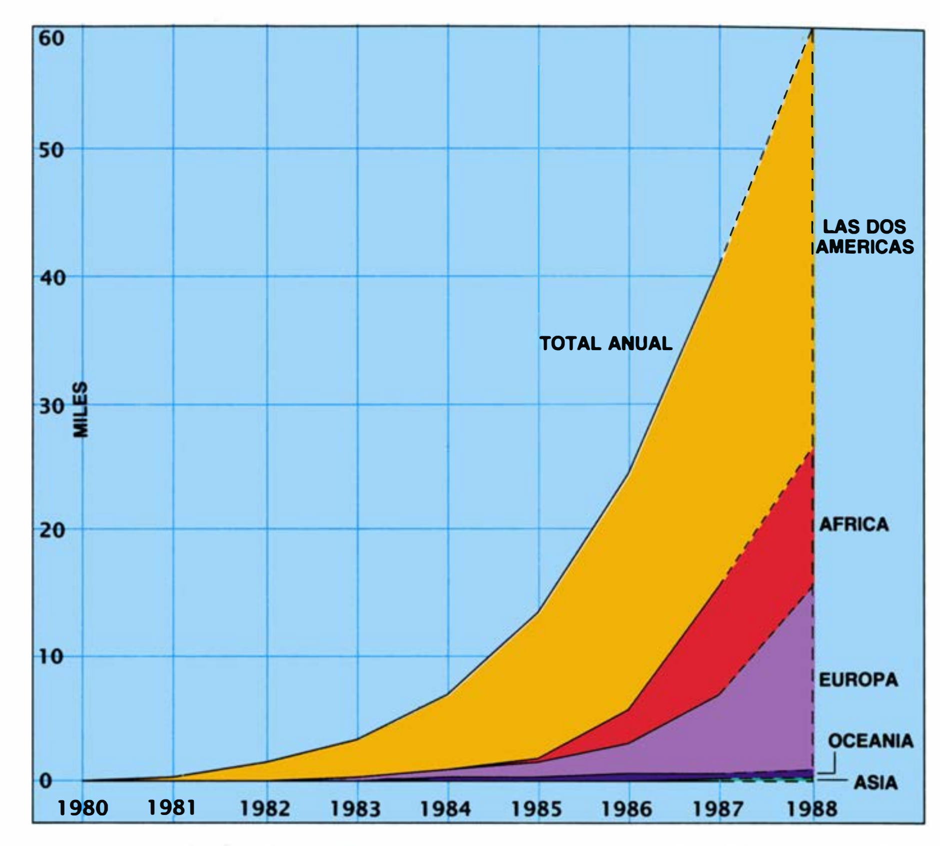
La pauta de tipo III predomina en Europa oriental, norte de Africa, Oriente Medio, Asia y el Pacífico (sal-



2. TRES PAUTAS GENERALES DE INFECCION por el virus del SIDA se pueden observar. La pauta de tipo I se da en América y Nueva Zelanda. En esas áreas, alrededor de un 90 por ciento de los casos corresponden a varones homosexuales y a drogadictos por vía intravenosa. La pauta de tipo II se encuentra en Africa, el Caribe y algunas zonas de América del Sur; el modo primario de transmisión en estas regiones es el heterosexual, y el número de hembras y varones infectados es aproximadamente el mismo. La pauta de tipo III es típica de Europa oriental, el norte de Africa, Oriente medio, Asia y el Pacífico (excepto Australia y Nueva Zelanda); hay relativamente pocos casos y la mayoría de ellos se dan en individuos que han entrado en contacto con países de otras pautas.

vo Australia y Nueva Zelanda). En estos países, el HIV se introdujo, probablemente, entre principios y mediados de los años 80. Allí, el número de casos registrados hasta el momento es muy bajo. Suelen afectar a gente que ha viajado a zonas de tipo I o II y ha mantenido relaciones sexuales con individuos portadores. Sólo recientemente se han detectado casos de transmisión autóctona homosexual, heterosexual y por vía intravenosa. Algunos casos los ha provocado el uso de sangre o productos hemoderivados importados; en ciertos países de pauta III, reside ahí el motivo del porcentaje más elevado de sidosos registrados hasta la fecha.

Con estos modelos de infección y de enfermedad como criterio, podemos examinar con mayor detalle la distribución geográfica del SIDA y concentrarnos en la epidemiología fuera de Norteamérica; de ésta se ocupan aquí William L. Heyward y James W. Curran.



3. CASOS DE SIDA declarados anualmente ante la Organización Mundial de la Salud (OMS), de 1979 a 1988. Los datos para 1988, representados por líneas discontinuas, están extrapolados. Las dos Américas sobresalen en el número de casos de SIDA comunicados, debidos en parte a que informan dichos casos con elevado rigor, que quizá se aproxime al 90 por ciento. La curva de casos totales muestra un crecimiento casi exponencial, con un tiempo de duplicación de poco más de un año. Esta increíble tasa de aumento se debe no sólo a un aumento real en el número de casos de SIDA, sino también a una mejora en la realización de las estadísticas. El total acumulativo hasta el primero de agosto del año 1988 fue de 108.176. No obstante, la baja proporción de casos comunicados constituye todavía un problema preocupante en muchas partes del mundo; de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, el verdadero total se acercaría en realidad a 250.000 casos.

Africa es el continente más atacado por la pandemia de SIDA y en él convergen las tres pautas de infección. Africa meridional conoce las pautas de tipo I y II. El tipo III, que predomina en el septentrión, incluye la mayoría de los países saharianos. En el Africa subsahariana, el tipo II predomina en las grandes áreas urbanas de Africa central, oriental y meridional. En los países de Africa occidental, donde también se da la pauta de tipo II, las infecciones por HIV-2 son mucho más frecuentes que las de HIV-1. Cada día se detectan más casos de SIDA en Africa occidental; la cuestión sobre si, al final, el HIV-2 resultará ser tan patogénico como el HIV-1 continúa sin resolverse, y sigue siendo objeto de intensa investigación epidemiológica y clínica.

El SIDA se ha convertido en uno de los principales problemas sanitarios con el que se enfrentan los países de Africa central y oriental. Entre un 5 y un 20 por ciento de la población que ha alcanzado la madurez sexual ha contraído el virus de la inmunodeficiencia en los centros urbanos del Congo, Ruanda, Tanzania, Uganda, Zaire y Zambia. La tasa de infección entre grupos de prostitutas varía de un 27 por ciento en Kinshasa, Zaire, a un 66 por ciento en Nairobi, Kenia, y un 88 por ciento en Butare, Ruanda. Cerca de la mitad de los pacientes de los hospitales de estas ciudades están infectados por HIV. También lo están de un 10 a un 25 por ciento de las mujeres en edad de procrear, lo que se traducirá en un aumento de la mortalidad infantil, que crecerá en un 25 por ciento, por lo menos; los progresos alcanzados con dificultad por los programas en pro de la supervivencia infantil durante las dos últimas décadas quedarán anulados. Se espera que a principios de los años 90, y debido al SIDA, la tasa de mortalidad global entre los adultos se duplique o triplique en estas áreas.

Esta situación, muy preocupante, podría empeorar si la epidemia de SIDA se propagara desde las zonas urbanas, donde actualmente está concentrada, y que alojan sólo entre un 10 y un 20 por ciento de la población, a las áreas rurales, donde vive la mayoría de la gente. El total acumulativo de casos de SIDA en Africa hasta mediados de 1988 se estimaba en más de 100.000. Los sistemas sanitarios no están preparados para hacerse cargo del número actual de pacientes. La capacidad de estos sistemas para enfrentarse a los 400.000 nuevos casos que se sumarán en los próximos cinco años en las áreas urbanas constituye un problema pendiente; se trata de un grave desafío no sólo para los países directamente afectados, sino también para las organizaciones de ayuda exterior.

En los países con pauta de tipo I, como Estados Unidos, la infección por HIV se localiza de forma abrumadora entre varones homosexuales y drogadictos por vía intravenosa. Por el contrario, la característica principal de la pauta de infección de tipo II, propio de la mayoría del Africa subsahariana, es el predominio entre los heterosexuales. ¿A qué se debe esta diferencia?

El consumo extendido de droga por vía intravenosa, que podría llevar a un aumento en la transmisión heterosexual, no constituye un problema grave en el Africa subsahariana; aunque la homosexualidad existe en todo el mundo, no se da en cantidad apreciable entre los sidosos o entre la gente infectada por HIV en el Africa subsahariana. Muchos estudios epidemiológicos han demostrado que sólo una pequeña fracción de las infecciones en esta parte de Africa se pueden explicar por transfusiones de sangre infectada con HIV.

También, el uso de agujas y otros objetos punzantes sin esterilizar dentro del sistema sanitario, o como parte de las prácticas de curación tradicionales, sólo explica una pequeña porción de las infecciones por HIV en estas áreas. La ablación ritual del clítoris en las hembras se ha postulado que podría ser un factor importante en la propagación del HIV. Sin embargo, las zonas donde tales circuncisiones todavía se practican no coinciden, en general, con las áreas donde predominan el HIV o el SIDA.

También se ha propuesto la existencia de diferencias genéticas entre las poblaciones con pauta I y II, por parte de varios investigadores indios y caribes, para explicar el grado y nivel de transmisión heterosexual en Africa. Sin embargo, no se ha encontrado ninguna base genética que responda de una mayor susceptibilidad a la infección, o de la capacidad para propagar el virus entre diferentes grupos raciales. Por el momento, tampoco los estudios virológicos han detectado diferencia alguna entre las estirpes de HIV que, de existir, podría dar lugar a una mayor capacidad infecciosa y, por tanto, a un mayor número de infecciones entre los africanos.

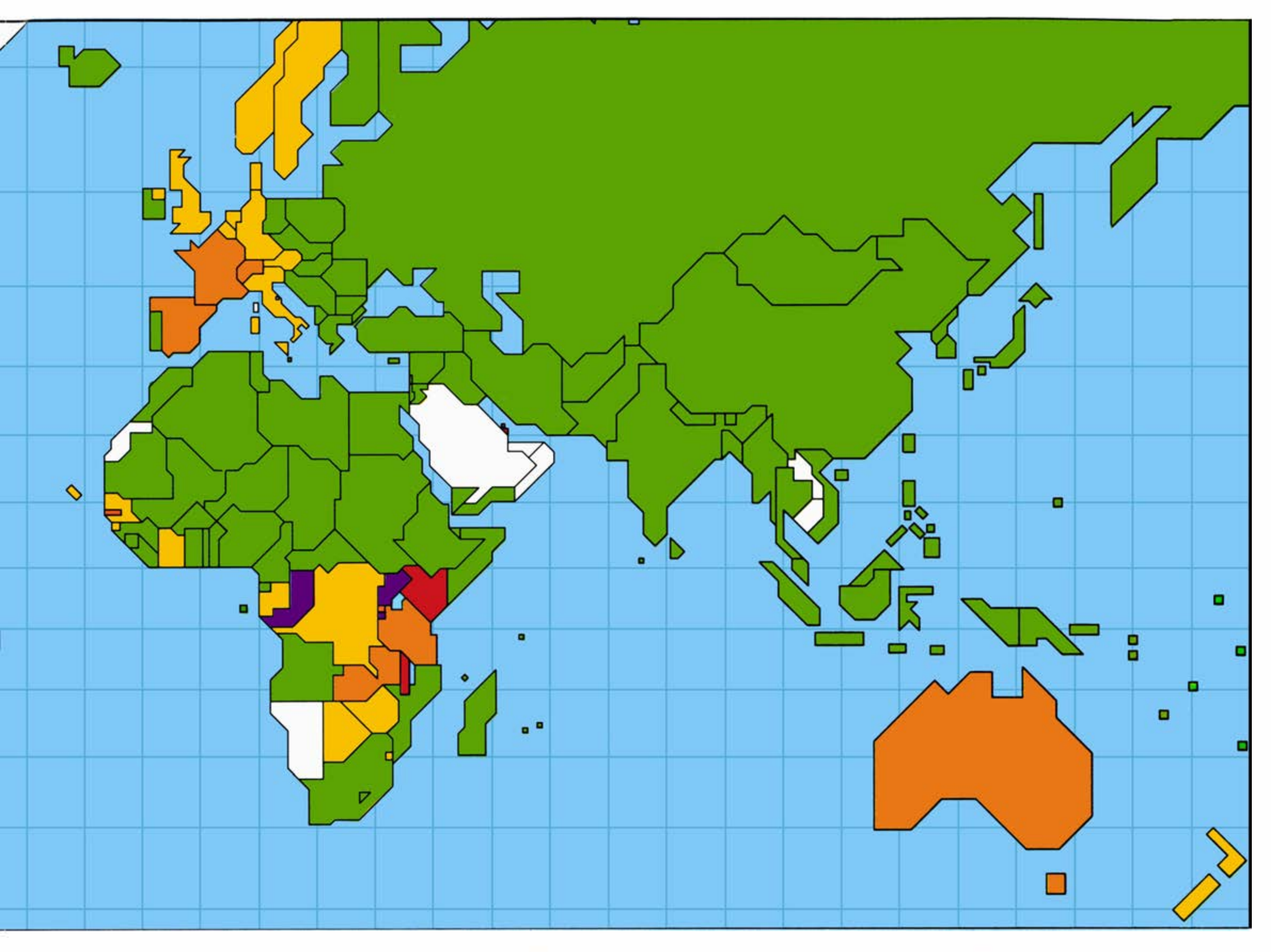
Dado que los factores mencionados no parecen contribuir de forma significativa a la propagación del SIDA en Africa, hay que volver a lo que sí está bien establecido: parece que la probabilidad de transmisión sexual del HIV depende de la probabilidad de relacionarse con un individuo afectado, así como de los actos sexuales específicos que se realizan con dicho individuo. Aunque todavía no se dispone de estudios sistemáticos sobre el comportamiento sexual en el Africa subsahariana, los investigadores coinciden en advertir un mayor número de compañeras sexuales y de contactos con prostitutas entre los varones africanos que padecen SIDA que entre los grupos de control. Una tasa elevada de promiscuidad o la exposición frecuente a un grupo relativamente pequeño de prostitutas, practicada por muchos hombres que después vuelven con sus esposas, podría contribuir al patrón epidemiológico de infección por HIV que se observa en estas áreas. Los estudios disponibles sugieren que, de entre las prácticas sexuales, el coito vaginal es el comportamiento dominante en el Africa subsahariana, reforzando así la idea de que aquí es la frecuencia de contactos sexuales el principal factor que gobierna la transmisión del HIV.



4. CASOS DE SIDA DECLARADOS por cada 100.000 individuos. El mapa corresponde a los datos de 1987. Representar el índice relativo de casos en lugar de cifras absolutas tiene la ventaja de que muestra de forma

Ciertos factores agravantes pueden ayudar a explicar posibles diferencias concernientes a la susceptibilidad a la infección por HIV. Por ejemplo, individuos cuyo sistema inmunológico se encuentra activado por infecciones crónicas podrían ser infectados mucho más fácilmente en caso de exposición al HIV. Al mismo tiempo, cada vez hay más pruebas de que el padecimiento de otras enfermedades de transmisión sexual aumenta el riesgo de infección por HIV. Los estudios realizados en Africa indican que tales enfermedades, en particular aquellas que se caracterizan por la ulceración genital, como el chancro y la sífilis, pueden incrementar la susceptibilidad a la infección en caso de exposición a una pareja portadora del HIV, o puede aumentar la infectividad de una persona portadora de dicho virus. Estudios realizados en Estados Unidos demuestran que existe una correlación positiva entre la infección por HIV y la presencia de lesiones anales o genitales en los varones homosexuales. Además, la mayor frecuencia de enfermedades de transmisión sexual, como el chancro y la sífilis, que se da en Africa tropical en comparación con la población general de Europa, es coherente con la hipótesis de que tales enfermedades contribuyen a agravar la propagación del SIDA en Africa.

Si nos trasladamos de Africa a Asia y el Pacífico, encontramos una situación bastante menos alarmante. En Oceanía, hasta el 1 de junio de 1988 había, declarados, un total de 892 casos de SIDA entre cuatro países, y todos excepto dos se registraron en Australia (813) y Nueva Zelanda (77). Estos dos países muestran la pauta de tipo I típica de Estados Unidos. En otros países de Asia y del Pacífico, el número de pa-



aproximada cuál es la proporción de población que tiene SIDA. Sin embargo, tales datos tienden a sobreestimar la incidencia en los pequeños países donde los estudios estadísticos sobre el SIDA son buenos y, a la vez, se tiende a infravalorar la incidencia en los países que no declaran a la OMS la mayoría de los casos.

cientes sidosos, así como los niveles de infección por HIV, suelen ser bajos. En estas áreas, la infección por HIV y el SIDA se detectan principalmente entre gente que ha visitado algún país con pauta de tipo I o II, o bien que ha mantenido contactos sexuales o compartido agujas con sus habitantes.

En China y Japón, la mayoría de las infecciones por HIV que se han comunicado se dan entre individuos a los que antes de 1986 se les administró sangre o productos derivados de ella. Sin embargo, el número todavía es muy bajo en términos absolutos y relativos. Entre los donantes de sangre en Hong-Kong y Singapur, sólo una persona de cada 50.000 a 80.000 ha resultado seropositiva al HIV o, lo que es lo mismo, ha presentado anticuerpos contra el virus. En las poblaciones de protitutas se ha encontrado una tasa de infección por HIV igual a cero o, como mucho, a uno por mil. Sin embargo, se han detectado pequeños focos con tasa de infección relativamente alta entre grupos de prostitutas en Filipinas, donde es posible que hasta un 0,5 por ciento estén infectadas, y en la India, donde este valor puede alcanzar hasta el 6 por ciento.

En países de Asia y del Pacífico, aunque no parece que la infección por HIV se esté propagando rápidamente entre la población general heterosexual, se está llevando a cabo un examen intensivo de las prostitutas y pacientes con enfermedades de transmisión sexual, para controlar esta situación más de cerca. Una preocupación de dominio público en Tailandia fue la declaración a principios de 1988 de que se había producido un fuerte aumento en el número de drogadictos por vía intravenosa infectados por HIV en Bangkok. La tasa de infección en este grupo ascendió de cero en 1986 a un 1 por ciento en 1987 y a un 16 por ciento a principios de 1988. Se estima que Bangkok cuenta con 60.000 consumidores de droga por vía intravenosa y, por tanto, en estos momentos debe de haber cerca de 10.000 personas infectadas por HIV. Además de suponer un potencial importante para la propagación del virus dentro de la comunidad de drogadictos, esta gente también constituye una fuente importante en la transmisión sexual del HIV dentro y fuera de esa comunidad.

La epidemiología del SIDA en Europa muestra un contraste notable de norte a sur y de este a oeste. En Europa occidental se encuentra una pauta muy similar a la de Estados Unidos, aunque retrasada un par de años. Como ocurre en Estados Unidos, más de un 90 por ciento de esa franja europea está re-

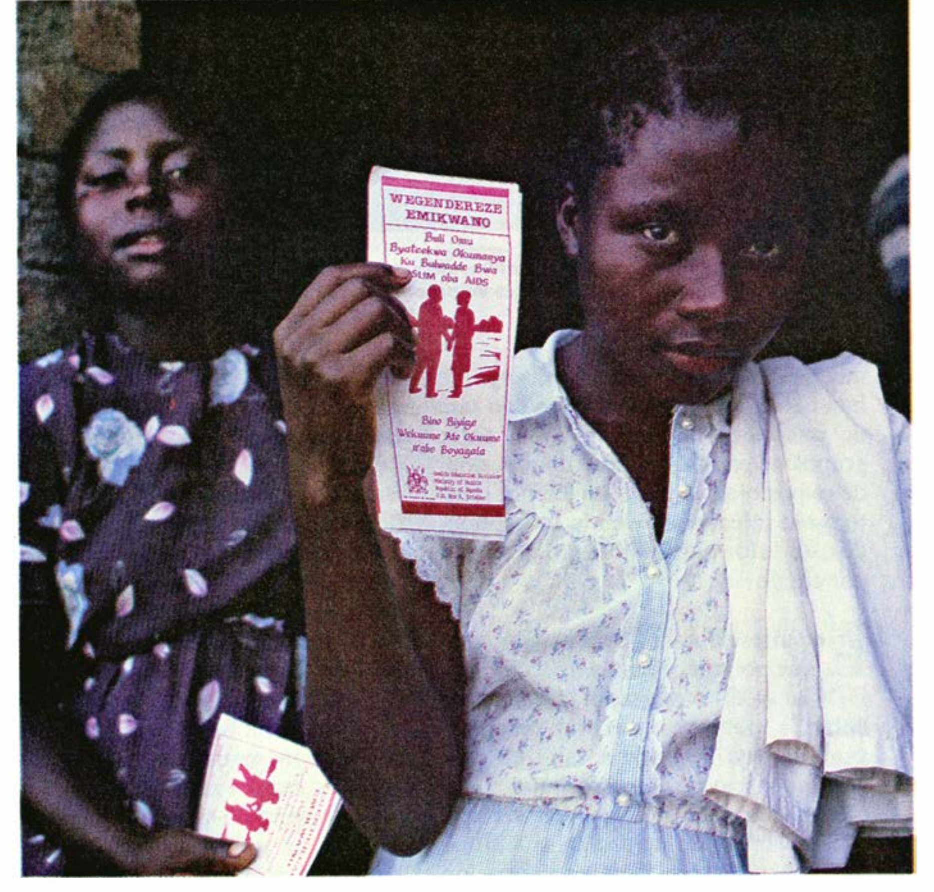
presentado por varones homosexuales y drogadictos por vía intravenosa.

Lo mismo que en Estados Unidos, en Europa occidental hay diferencias regionales en el reparto de los casos de SIDA entre homosexuales y drogadictos por vía intravenosa. Por ejemplo, en California un 90 por ciento de los casos de SIDA corresponde a varones homosexuales y menos del 10 por ciento a drogadictos; en Nueva York, cada grupo está representado con un 50 por ciento. En Europa septentrional, como Dinamarca, Suecia y el Reino Unido, entre un 70 y un 90 por ciento del total de casos corresponde a homosexuales, mientras que en Italia y España, dos países del sur, son los drogadictos los que constituyen más de la mitad del total de sidosos.

En Europa oriental, el panorama difiere algo. Los pocos casos de SIDA que se han detectado aquí, no representan, en conjunto, más que un 0,5 por ciento de todos los casos de SIDA registrados en Europa. De esta pequeña fracción, la mayoría de los casos se dan entre varones homosexuales y drogadictos por vía intravenosa que generalmente adquirieron su infección fuera de Europa oriental. Esta aparición retardada del SIDA y su baja frecuencia en Europa oriental, comparada con la occidental, probablemente está relacionada con las diferencias en las pautas sociales de homosexualidad y consumo de droga.

La epidemia de SIDA en Iberoamérica y el Caribe, como en el resto del mundo, está concentrada principalmente en las grandes áreas urbanas. Hasta junio de este año se había registrado aproximadamente 8000 casos en Iberoamérica y el Caribe; el número de casos no declarados o no reconocidos probablemente supera con creces esa cifra. Durante los primeros años de manifestación del SIDA, Iberoamérica seguía la pauta de tipo I: todos, o casi todos, los casos registrados correspondían a varones homosexuales o drogadictos por vía intravenosa. Esto es aplicable a Brasil, donde se han registrado alrededor de 3000 casos hasta el momento, cifra que es la más elevada de un país iberoamericano. Sin embargo, desde hace uno o dos años, aumenta la tendencia a la adquisición heterosexual del HIV. Afirmación que es válida ya para Haití y la República Dominicana, donde el número de casos entre heterosexuales supera el de homosexuales y drogadictos por vía intravenosa.

Los datos que han contribuido a conformar la imagen epidemiológica precedente sobre el SIDA nos permiten hacer una serie de balances generales sobre el presente y el futuro de la enfermedad. Son ya 175 los países que informan sus casos a la OMS; de estos, en 138 se ha registrado por lo menos un caso. Hasta el primero de agosto, estos países habían declarado 108.176 casos al programa mundial de lucha contra el SIDA, organizado por la OMS. De tales casos, unos 10.000 se denunciaron durante la primera mitad de 1988. Sin embargo, teniendo en cuenta los retrasos inherentes a la comunicación de los casos, así como la insuficiente información y reconocimiento que todavía persisten en muchas partes del mundo, un cálculo más razonable del número de sidosos superaría la cifra de 250.000.



5. FOLLETOS EDUCATIVOS advirtiendo a los ugandeses "amar con cuidado" se distribuyen en 10 idiomas diferentes. Estos panfletos que aparecen en las manos de un par de jovencitas de las islas Sese, en el lago Victoria, utilizan el argot ugandés al llamar "flaco" al SIDA; con ese término se refieren a las etapas finales de la enfermedad, cuando los pacientes sufren una pérdida radical de peso. Puesto que es poco probable la aparición de una vacuna eficaz contra el SIDA en un futuro próximo, las medidas educativas que actualmente están adoptando docenas de países constituye la única forma práctica de frenar la epidemia.

Valorar el número de personas infectadas por HIV en 1988 es más difícil, habida cuenta del alcance limitado de los datos serológicos disponibles. Conforme se extienda ese análisis y se disponga de estudios más recientes, se irán revisando las cifras estimadas, aunque no se espera que los números que se citan a continuación varíen considerablemente.

El Servicio Público de Salud de los Estados Unidos estima que en este país hay entre un millón y millón y medio de personas infectadas. En Europa, los epidemiólogos responsables de evaluar el impacto del SIDA calculan que, a finales de 1987, había contraído el virus medio millón de personas, por lo menos. Aunque en Zaire y Uganda no han terminado todavía muchos estudios serológicos, los datos disponibles sugieren que, en Africa, habría de 2 a 3 millones de personas infectadas por HIV. Si a esto añadimos Canadá e Iberoamérica, se concluye que un cálculo fiable sobre el número mínimo de individuos infectados por HIV en todo el mundo se cifraría en cinco millones de sujetos.

Tan difícil cuan importante es proyectar cuál será el curso futuro del SIDA. Muchos son los factores que impiden predecir con exactitud las dimensiones finales de la pandemia. Por un lado, sólo se ha podido averiguar el al-

cance de la pandemia a lo largo de siete años; no hay, además, otra infección vírica cuyo comportamiento en los humanos se le parezca y aporte analogías que sirvan en las predicciones. Asimismo, la proporción de individuos infectados por HIV que llegará a desarrollar el SIDA sigue todavía sin conocerse. Las cifras estimadas han variado desde una cota baja (10 por ciento en los cinco años desde la infección inicial) hasta un elevado 30 por ciento o más. Sólo con el paso del tiempo podremos saber si la proporción alcanzará un 50, 70 o 100 por cien después de 10 a 20 años desde que se produjo la infección. Tampoco se conoce la patogenicidad y distribución del HIV-2 en comparación con el HIV-1, y, por tanto, hace falta determinarla.

El papel que desempeñan algunos cofactores agravantes del tipo ya analizado dificulta todavía más la predicción. Se ha postulado, por ejemplo, que la presencia de otras enfermedades de transmisión sexual puede facilitar la infección por HIV. Otros cofactores podrían acelerar la evolución desde la infección vírica hasta el desarrollo real del SIDA, pero ignoramos cuál es la función de cada uno. Tampoco se conoce la potencia de contagio que porta gente infectada. Aunque existen pruebas de que la infectividad aumenta de forma intensa durante las últimas etapas del contagio vírico, se requieren nuevas investigaciones. Finalmente, se espera que los esfuerzos que se están invirtiendo para prevenir el SIDA acabarán por invalidar cualquier predicción a largo plazo basada en los datos actuales.

Pero sí podemos adelantar el número de casos de SIDA que se producirán a corto plazo (hasta cinco años), pues apenas si dependen ya de cualquier tendencia que se desarrolle con respecto a la infección por HIV. La gran mayoría de casos de SIDA y de muertes por esta enfermedad que ocurrirán en los próximos cinco años corresponderán a gente que ya está infectada; aun cuando se cortase la cadena transmisora del HIV en 1988, estos casos acabarían por desarrollarse y las muertes ocurrirían. La mayoría de las predicciones actuales estiman que el período medio que transcurre desde que se produce la infección hasta que se desarrolla la enfermedad es de ocho a nueve años. Si, como se calculó antes, cinco millones de individuos se encuentran infectados en todo el mundo, se puede esperar que en el quinquenio próximo se producirá un millón de nuevos casos de SIDA. Pasados cinco años, el número de

PAIS	1987 (CASOS)	1987 (TASA)	1988 (CASOS)
Alemania Occidental	873	1,4	222
Argentina	51	0,1	43
Australia	342	2,1	143
Austria	85	1,1	37
Bahamas	78	33,9	25
Brasil	1361	0,9	206
Burundi	652	13,0	235
Bélgica	85	0,8	25
Canadá	513	1,9	232
Chile	34	0,2	13
Dinamarca	97	1,8	25
Estados Unidos	21.846	8,9	6442
Etiopía	19	0,0	18
Francia	1852	3,3	555
Grecia	53	0,5	18
Guayana Francesa	45	56,2	10
Haití	332	5,0	231
Honduras	58	1,2	38
Israel	13	0,3	11
Italia	888	1,5	387
Jamaica	37	1,4	13
Japón	34	0,0	7
México	499	0,6	14
Noruega	35	0,8	11
Nueva Zelanda	30	0,9	21
Países Bajos	215	1,4	75
Portugal	44	0,4	35
Reino Unido	653	1,1	239
República Dominicana	256	3,9	152
Sudáfrica	46	0,1	19
Suecia	73	0,8	34
Suiza	163	2,4	84
Yugoslavia	18	0,0	12
Zambia	286	4,0	218

6. TODOS LOS PAISES que han declarado más de cinco casos de SIDA a la OMS en 1988. La columna de la izquierda da el número total de casos declarados por cada país durante 1987. La columna central recoge la tasa de SIDA para 1987 (casos de SIDA por cada 100.000 individuos) y la última columna muestra el número de casos de SIDA comunicados a principios de 1988. La mayoría de los informes para 1988 abarcan sólo la primera tercera o cuarta parte del año y, por tanto, debe evitarse cualquier comparación con 1987. Si tenemos en cuenta los retrasos en la comunicación de los casos de seis meses o incluso más, entenderemos que los casos que se adjudican a 1988 se diagnosticaron en 1987. Además, algunos países con índices elevados de pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia no han declarado ningún caso en 1988 y, por tanto, no aparecen aquí.

bajas entre los infectados hasta 1987 podría duplicarse o triplicarse. Hay que resaltar que esta cifra no tiene en cuenta el número de nuevas infecciones, inevitables.

La incidencia económica y social de semejante explosión de SIDA será considerable. En virtud de ésta, el índice de mortalidad entre los grupos de edad más productiva social y económicamente, en particular los que cuentan entre 20 y 49 años, crecerá varias veces en las áreas severamente afectadas y que muestran pautas de tipo I y II. Este efecto que cae selectivamente sobre jóvenes y adultos, y que incluye a gente de negocios y funcionarios, así como miembros de las clases sociales, económicas y políticas más altas, acarreará graves consecuencias económicas. El Instituto del Desarrollo Internacional, de Harvard, estima que, para 1995, las pérdidas anuales en Zaire debido a las muertes por el síndrome de la inmunodeficiencia serán de 350 millones de dólares, lo que equivale al 8 por ciento del P.I.B. del país para 1984; ese guarismo supera las cantidades que Zaire recibió durante este año procedente de todas las fuentes que contribuyen a su desarrollo. El mismo estudio valora en 980 millones de dólares las pérdidas económicas que sufrirá Africa central hacia 1995. No es difícil pensar que ese golpe económico y social podría conducir a la desestabilización política de los países implicados.

Ante la urgencia exigida por la situación, se ha creado un programa mundial de lucha contra el SIDA, coordinado por la OMS. Este programa tiene tres objetivos básicos: impedir nuevas in-

fecciones por HIV, suministrar apoyo y cuidado a cuantos estén ya infectados y aunar los esfuerzos nacionales e internacionales contra el SIDA.

El primer objetivo se puede conseguir, en principio. Se sabe que el HIV se transmite, casi siempre, a través de determinados comportamientos mayoritariamente voluntarios y fácilmente identificables. Resulta de vital importancia destacar este punto. Si se identifican los comportamientos que transmiten el virus, se podrá evitar su propagación. Se necesitan, por tanto, programas de información y educación en todos los países. Sin embargo, para que estos programas sean eficaces, deben ir acompañados de servicios sociales y sanitarios. Abogar por el uso de preservativos no tiene sentido si no se puede disponer de ellos, o son costosos y de baja calidad. Abogar por un cambio en el comportamiento de los drogadictos es inútil si no se crean centros de tratamiento.

La prevención de nuevas infecciones por HIV vía transfusiones sanguíneas resulta también factible. En Estados Unidos, y en muchas partes del mundo industrializado, el análisis de las donaciones de sangre en busca de anticuerpos contra el HIV constituye una práctica rutinaria. Por desgracia, en la mayoría de las áreas de Africa e Iberoamérica el coste de estos análisis y las carencias estructurales de bancos de sangre han limitado el uso de tales medidas de seguridad. En Africa sobre todo, la abstención voluntaria de donar sangre por individuos infectados o el análisis de los donantes no parece que vayan a proteger la donación; además, podría provocar una caída drástica de las disponibilidades. Se necesita con urgencia un ensayo, barato y sencillo, de detección de infecciones por HIV al alcance de los países en vía de desarrollo.

La prevención de la transmisión perinatal depende principalmente de la protección contra la infección vírica de las mujeres en edad de procrear. En el caso de mujeres infectadas por HIV se puede evitar el embarazo. En relación con este tema, la contracepción y el aborto requieren un tratamiento que respete y se adapte a la idiosincracia cultural de la población.

El segundo objetivo de la estrategia global de la OMS es reducir el impacto personal y público de la infección por HIV. Lo que equivale a conceder, a los sidosos, una atención y asistencia cuya calidad sea, por lo menos, igual a la que cada sociedad otorga a otra suerte de pacientes. Todos los individuos infectados deben poder contar con el consejo, apoyo social y servicios necesarios. Las personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia no deben ser discriminadas; han de protegerse los derechos y la dignidad de estas personas, para asegurar la eficacia de los programas contra el SIDA y el enfrentamiento sincero con el problema.

El tercer objetivo, unificar los esfuerzos nacionales e internacionales contra el SIDA, se ha convertido en realidad. Más de 150 países han establecido ya comités nacionales contra la enfermedad. Hasta el 10 de junio, 151 países habían solicitado ayuda al programa mundial de lucha contra el SIDA de la OMS. Se han visitado 137 países para hacer valoraciones técnicas. Se han establecido planes nacionales contra el SIDA, que cubrirán un período inicial de 6 a 18 meses en 106 países; se ha suministrado apoyo técnico y financiero urgente para contribuir sin más demora al comienzo de esa tarea. Más de 40 países han recibido ayuda para desarrollar planes generales contra el SIDA, que cubrirán períodos de duración intermedia (de 3 a 5 años). A través de más de 40 reuniones científicas, la OMS ha establecido las bases para la formulación de una política nacional; el consenso científico está llevando a la creación de planes para la coordinación internacional de pruebas sobre agentes terapéuticos y vacunas contra el SIDA a medida que se vayan presentando a ensayo.

La historia de la salud pública no conoce precedentes en los esfuerzos de la intensidad, rapidez y alcance como los que se están acometiendo en esta movilización general contra el SIDA. Lo que, de suyo, encierra ya un motivo para que nos sintamos optimistas. Pero el control y prevención final del SIDA requerirán una lucha continua, tenaz, nacional e internacional. La respuesta no será nada fácil.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

CONFRONTING AIDS: DIRECTIONS FOR PUBLIC HEALTH, HEALTH CARE, AND RESEARCH. Dirigido por Roy Widdus. National Academy Press, 1986.

AIDS—A GLOBAL PERSPECTIVE. En *The Western Journal of Medicine*, vol 147, n.º 6; diciembre de 1987.

CONFRONTING AIDS: UPDATE 1988. Dirigido por Robin Weiss. National Academy Press, 1988.

THE AIDS ISSUE. En *Science*, vol. 239, n.º 4840; 5 de febrero de 1988.

Infección por HIV: cuadro clínico

El virus de la inmunodeficiencia humana origina un espectro de alteraciones que culminan con la aparición del SIDA. El diagnóstico precoz de la infección por HIV encierra la clave para prolongar la salud y la vida

Robert R. Redfield y Donald S. Burke

En nuestra calidad de médicos, se nos pide a menudo que describamos la evolución típica del SIDA, inmunodeficiencia grave que permite que organismos normalmente benignos proliferen agresivamente en los enfermos. Solemos reponder que el ruego no está bien formulado. Puesto que sabemos ya que la causa del SIDA es un virus –el de la inmunodeficiencia humana, o HIV–, la atención debiera centrarse sobre la evolución de la enfermedad desde sus comienzos y no limitarse al SIDA. El HIV desencadena un trastorno progresivo y predecible de la función inmune; el SIDA constituye sólo la manifestación terminal del proceso.

Resulta fundamental dedicar mayor atención al HIV, si queremos ganar tiempo en el tratamiento y la prevención. El diagnóstico precoz de la infección por HIV permite tratar del mejor modo posible al paciente desde los primeros momentos de la enfermedad. Frecuentemente, se puede prevenir la aparición de complicaciones o el que éstas escapen a nuestro control. Podemos prevenir, por ejemplo, la infección oportunista letal por *Pneumocystis carinii* (NPC), una neumonía que ha sido característica del SIDA, administrando precozmente medicamentos durante el curso de la infección por HIV. (Las infecciones oportunistas ocurren cuando el sistema inmune deja de funcionar.) Además, el medicamento Retrovir (también llamado AZT), que ha demostrado prolongar la vida de los pacientes en fase terminal de la enfermedad, se muestra prometedor como tratamiento en los estadios iniciales de la infección. El diagnóstico precoz impide también la transmisión inadvertida del HIV y permite considerar un cambio de comportamiento antes de contagiar el virus a otras personas.

ROBERT R. REDFIELD y DONALD S. BURKE trabajan en el Instituto de Investigación Walter Reed de la Armada en Washington, D.C. Redfield es el responsable de la sección de retrovirología, inmunorregulación e inmunoterapia y director médico del laboratorio de virología clínica. Ha recibido el primer premio Thomas Parran por su trabajo sobre la infección por HIV. Burke es coronel del Cuerpo de Sanidad Militar de los Estados Unidos. Se halla al frente del departamento de enfermedades víricas en el Instituto de Investigación desde 1984.

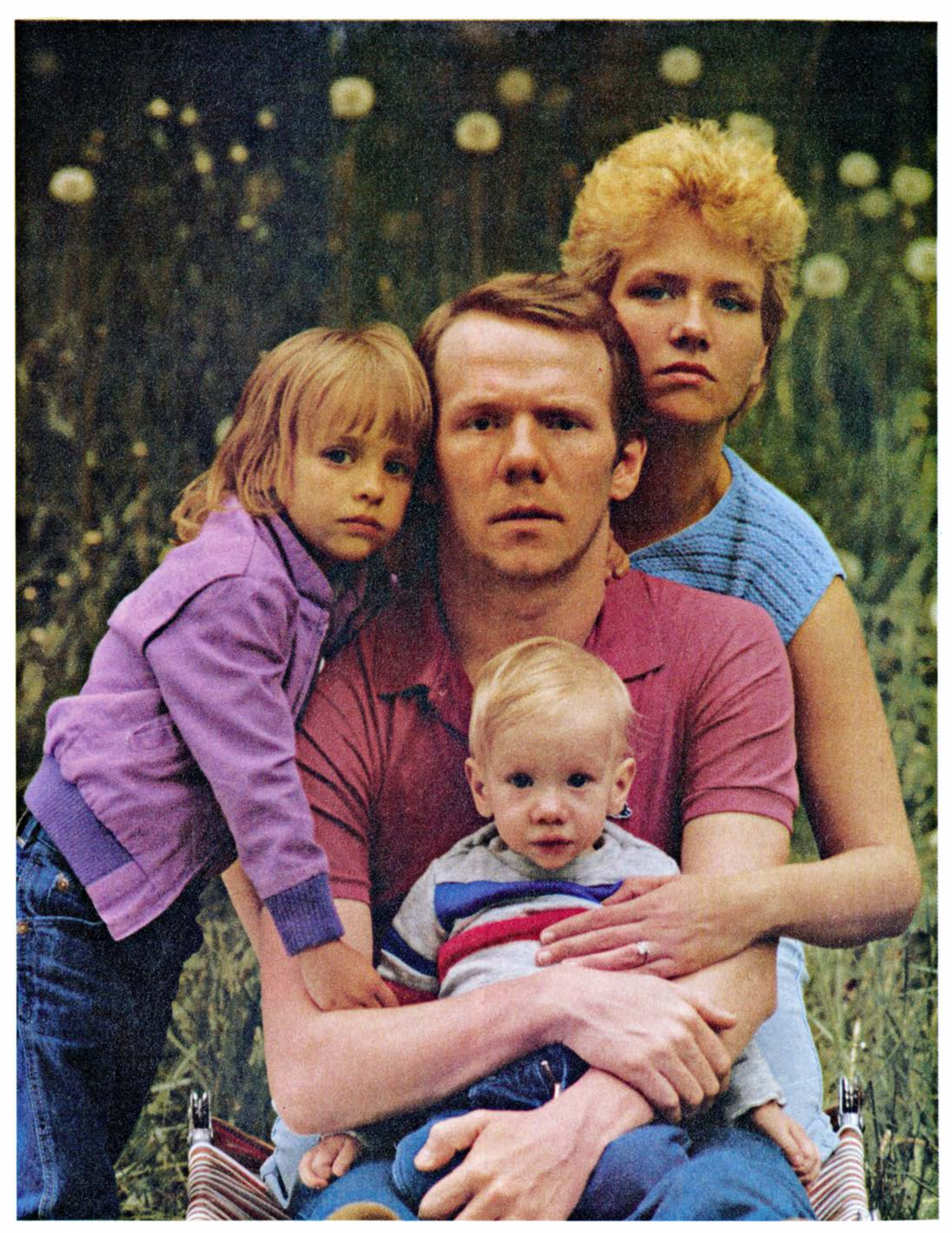
Aunque sea un grave error limitar nuestra atención al SIDA, ello tiene su explicación. Cuando en 1981 se identificó el SIDA, aparecía como un síndrome misterioso: un conjunto de enfermedades raras que comenzaron a proliferar alarmantemente entre los varones homosexuales. Con el fin de identificar cuantos casos se asimilaran al SIDA y, por tanto, intentar descubrir la causa y los medios de transmisión, el Centro para el Control de las Enfermedades de los Estados Unidos (CDC) adoptó una definición estricta que sirviera de criterio en el seguimiento epidemiológico de la enfermedad. Se decía que una persona tenía SIDA si contraía un sarcoma de Kaposi (un cáncer poco común) o si desarrollaba determinadas infecciones oportunistas, especialmente la NPC.

Esa definición, muy restrictiva, funcionó a la perfección. En 1984 se demostraba que el HIV era el agente del SIDA. Se avanzó en el conocimiento de los mecanismos de transmisión y hoy sabemos que son, principalmente, el contacto sexual, la contaminación directa de la sangre (como sucede con los drogadictos que comparten jeringuillas) o el paso del virus de la madre al feto o al lactante. Por desgracia, la definición inicial del CDC polarizó también la atención sobre el SIDA, y muchos médicos y profanos no supieron ponderar el alcance de la identificación del virus de la inmunodeficiencia.

En el Hospital Militar Walter-Reed, creemos que los infectados por HIV deben ser atendidos desde una visión lo más amplia posible de su enfermedad; por ello, en 1984 desarrollamos un sistema de clasificación que sirve de pauta a la hora de tratar a los pacientes y entender la progresión de la enfermedad. En nuestro sistema, los enfermos se agrupan según la fase de infección en la que se encuentran, determinada de acuerdo con distintos indicadores que acompañan a la infección por HIV.

En el curso de la enfermedad, el paciente atraviesa por seis estadios, siendo el último de ellos el SIDA. En nuestro sistema, la presencia de infecciones oportunistas constituye un criterio para diagnosticar el SIDA; omitimos, sin embargo, la presencia del sarcoma de Kaposi porque el cáncer no es consecuencia de la supresión inmune y puede aparecer precozmente en el transcurso de la infección por HIV. (La inclusión del sarcoma de Kaposi en la definición del CDC entorpeció los estudios sobre la progresión natural de la infección por HIV y sobre longevidad, porque los enfermos con sarcoma de Kaposi suelen vivir más tiempo que las personas con grave incapacidad inmunitaria.)

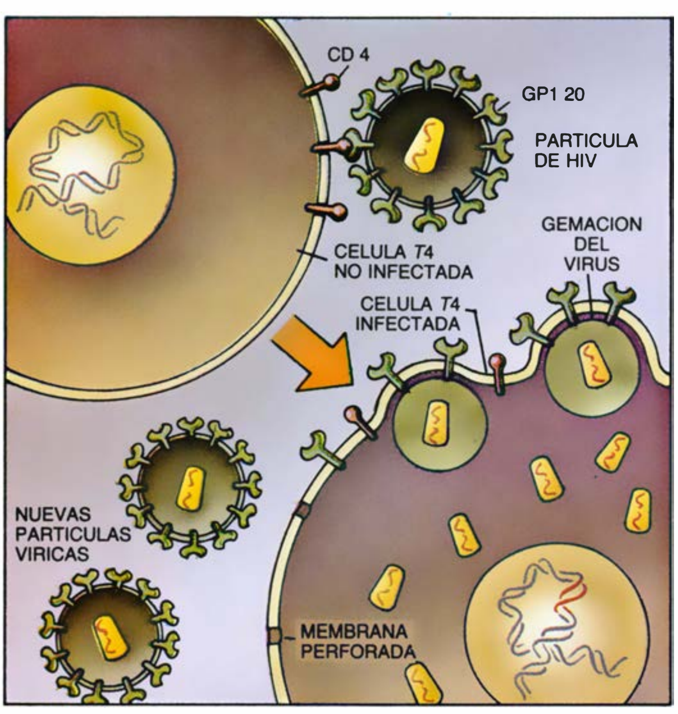
Desde hace mucho tiempo se sabe que la disminución o caída de una serie específica de células blancas de la sangre, los llamados linfocitos *T*4, es la causa de la disfunción inmunitaria en la que se basa la clasificación Walter Reed. Las diferentes partes del sistema inmunitario guardan una estricta interdependencia, pero si existe alguna fracción que pueda considerarse el "estado

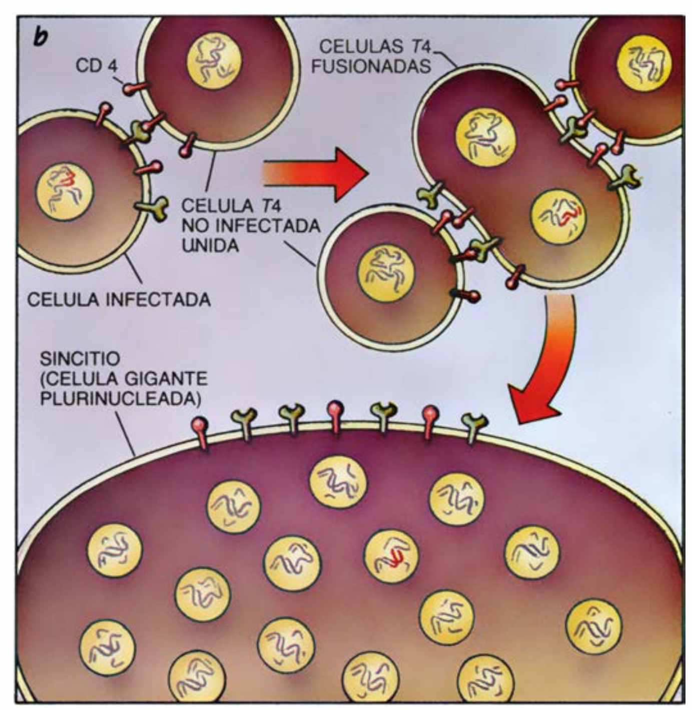


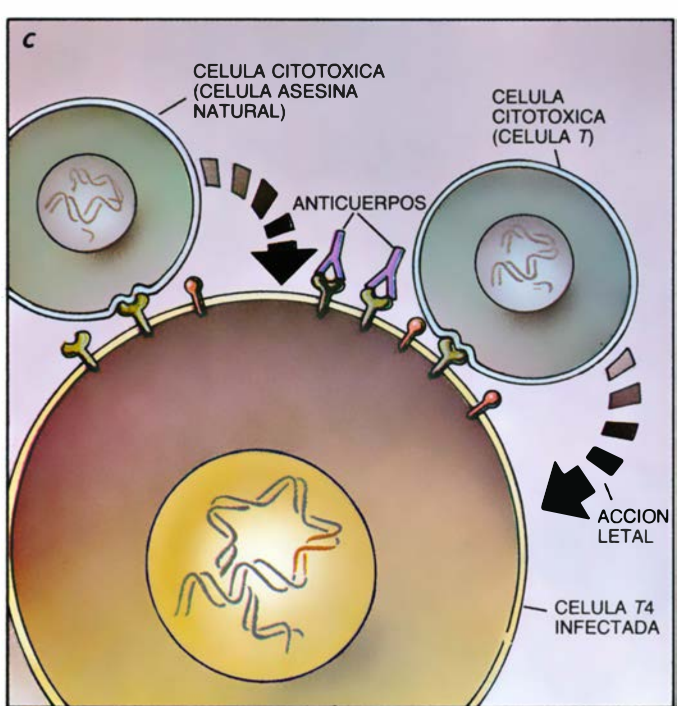
1. LOS BURK, en 1985. Parecía una típica familia norteamericana. Sin embargo, el padre, Patrick, un hemofílico, había contraído el HIV en una transfusión y, antes de enterarse, transmitió el virus a su mujer, Lauren, quien a su vez lo pasó a su hijo, Dwight, durante el embarazo o la lactancia. Cuando se tomó la fotografía, Patrick y Dwight ya tenían el SIDA; fallecieron al poco. La hija, Nicole, no está infectada. Este relato histórico pone de relieve dos hechos importantes. Primero: cualquier persona, sin importar la edad, el sexo ni la inclinación sexual, puede contraer el HIV a través de una vía de transmisión conocida; segundo: muchas personas transmiten el virus a otras antes de saber que están enfermas. Apoyados en esas razones, los autores recomiendan que cualquier persona que tenga la sospecha de haber estado expuesto al virus debe hacerse las pruebas pertinentes para un diagnóstico precoz y evitar el contagio.

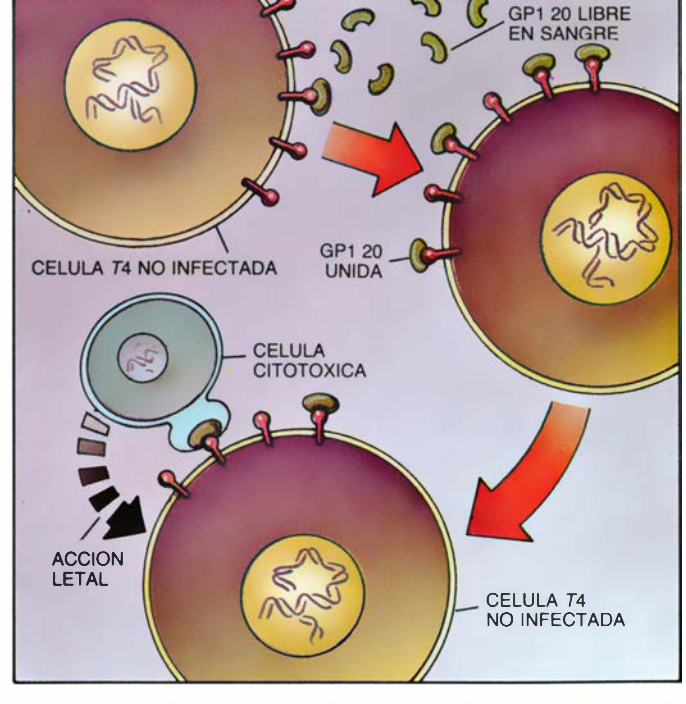
mayor" ésa es la de las células *T*4, también llamadas células *T*coadyuvantes. Entre otras funciones, reconocen a los marcadores y antígenos extraños en las células infectadas y colaboran en la activación de otra serie de células blancas, los linfocitos *B*. Una vez activadas, las células *B* se multiplican y sintetizan anticuerpos específicos, que se unen a las células infectadas y a los organismos libres que contienen el antígeno identificado, bloqueándolos o provocando su detrucción. Las células *T*4 coordinan la inmunidad celular: la muerte de células infectadas llevada a cabo por células citotóxicas, como los linfocitos *T*8 o los leucocitos llamados células asesinas naturales.

Las células *T*4 influyen en la actividad de otro grupo de células: los monocitos y macrófagos, una suerte de basureros móviles que engullen a las células infectadas y las partículas extrañas. Una vez activados, monocitos y









2. DESTRUCCION DE LAS CELULAS *T*4, fundamentales para la defensa inmunitaria. Esa aniquilación constituye la causa principal de la disfunción inmunitaria, progresiva, que caracteriza la infección por HIV. Se sabe que el virus mata a las células replicándose y emergiendo a través de la membrana celular, que resulta lesionada (*a*). El HIV puede también destruir las células *T*4 indirectamente, por medio de la proteína vírica gp120, que se encuentra en la superficie de la célula infectada. Una molécula de las células *T*4, el receptor CD4, goza de una intensa afinidad por la proteína gp120; las células *T*4 sanas se unen a la gp120 y se fusionan con la célula infectada (*b*). El resultado final, un sincitio, no puede sobrevivir y todas las células que contiene se detruyen junto con la célula infectada. El virus atrae a las defensas inmunitarias de las células normales contra las infectadas (*c*). Con o sin la ayuda de anticuerpos, las células citotóxicas destruyen una célula infectada que presente proteínas víricas en su superficie. Finalmente, la gp120 libre circula por la sangre de las personas que han contraído el virus (*d*). La proteína puede unirse al receptor CD4 de células no infectadas, dándoles apariencia de infectadas e induciendo una respuesta inmunitaria.

macrófagos secretan varias citoquinas; son éstas unas proteínas pequeñas y muy potentes que modulan la actividad de células diversas, entre ellas las células *T* y *B*. Por su parte, las células *T*4 segregan también sus propias citoquinas, especialmente las que estimulan la proliferación de células *T* y *B*.

La pérdida de células *T*4, que perjudica seriamente la capacidad del cuerpo humano en su lucha contra la mayoría de invasores, ejerce un efecto particularmente negativo sobre los mecanismos de defensa contra los virus, los hongos, los parásitos y ciertas bacterias, entre ellas las micobacterias (en cuyo grupo se inscribe la bacteria responsable de la tuberculosis). En la batalla contra esos organismos, se necesita una potente respuesta inmunitaria celular y altamente organizada. Otros organismos, incluidos muchos tipos de bacterias, suelen ser destruidos por la fracción "humoral", o dependiente de anticuerpos, del sistema inmunitario. En una respuesta humoral, anticuerpos recién fabricados o anticuerpos almacenados después de una infección anterior atacan al invasor sin la intervención de las células *T*. Por tanto, las infecciones bacterianas son una amenaza menos importante para las personas con las células *T*4 mermadas.

¿De qué mecanismos se vale el HIV para invadir y destruir las células *T*4? La infección empieza cuando una proteína, la gp120, presente en la cápside del virus, se traba con el receptor CD4, otra proteína, que se aloja en la superficie celular. Luego, el virus se combina con la célula *T*4 y transcribe su genoma de ARN en una doble cadena de ADN. El ADN vírico se incorpora en el material genético del núcleo de la célula y dirige la producción de nuevo ARN vírico y proteínas del virus, que se combinan para formar nuevas partículas víricas. Estas partículas emergen a través de la membrana celular e infectan a otras células.

Los primeros estudios sobre la destrucción de las células *T*4 demostraron que, bajo ciertas condiciones, el HIV podía multiplicarse prodigiosamente en las células *T*coadyuvantes y matarlas. Sugería ello que la replicación del virus era la causa principal de la destrucción celular. Se decubrió, en concreto, que la replicación del virus y la muerte de las células aumentaban cuando las células *T*coadyuvantes, infectadas, se activaban, igual que cuando intervenían en una respuesta inmune al HIV o a otros virus presentes en células distintas. De ese modo, el mismo proceso que debería combatir el HIV —la respuesta inmunitaria— ejercía el efecto diabólico de fomentar la proliferación vírica.

Las investigaciones posteriores revelaron una paradoja aparente: la replicación del HIV podía demostrarse sólo en una pequeña fracción de células *T*4 de los infectados por dicho virus. La destrucción celular causada por la replicación vírica repercutiría ligeramente sobre la actividad del sistema inmunitario, pero no podría explicar la grave inmunodeficiencia que acompañaba al SIDA. La paradoja podría aclararse si hubiera otros mecanismos de destrucción celular. Se han documentado diferentes mecanismos en el laboratorio, pero no se sabe todavía si intervienen en el cuerpo humano.

Uno de ellos es la formación de sincitios, estructuras macizas integradas por la fusión de muchas células. Los sincitios se desarrollan después de que una célula se infecte por el virus de la inmunodeficiencia y produzca proteínas víricas, incluida la gp120, que se muestra en la superficie de la célula infectada. Puesto que la gp120 y el receptor CD4 de las células *T*4 muestran una elevada afinidad mutua, las células *T*4 sin infectar pueden unirse a la célula infectada y fundirse con ella. El sincitio resultante no puede funcionar y muere. La célula infectada original se destruye, pero también mueren docenas o cientos de células *T*4 sin infectar.

A su vez, los anticuerpos y las células citotóxicas pueden destruir las células *T*4 infectadas a través de los mecanismos antivíricos comunes. Las propias células infectadas por HIV que no producen nuevos virus son vulnerables a la destrucción inmunitaria si muestran proteínas víricas en su superficie. De igual modo, en un proceso que es exclusivo del virus de la inmunodeficiencia humana, la gp120 vírica libre puede circular por sangre y por linfa y unirse al receptor CD4 de las células *T*coadyuvantes sin infectar, haciéndolas susceptibles al ataque por parte del sistema inmunitario.

Vayamos con el último proceso, más especulativo; se refiere a los efectos que el HIV ejerce sobre la producción de citoquinas en distintos tipos de células. El virus infecta y se replica, no sólo en células *T*4, sino también en monocitos, macrófagos y células dendríticas tisulares. (Se hallan éstas en la piel, las mucosas, los ganglios linfáticos, el hígado, el bazo y el cerebro.) El virus no destruye las células dendríticas, aunque puede alterar su funcionamiento. Concretamente, la infección por HIV podría variar la cantidad o la estructura de las citoquinas, sintetizadas por los macrófagos o los linfocitos activados, de una forma que resultara tóxica para las células *T*coadyuvantes.

Dejando aparte cuáles sean los mecanismos del virus para destruir las células *T*coadyuvantes, resulta innegable que la disminución progresiva de éstas desemboca en una alteración general de la actividad del sistema inmunitario y constituye, por tanto, el factor principal que determina la evolución clínica del paciente. En reconocimiento de la importancia de ese hecho, el sistema de clasificación Walter Reed se basa en el recuento y el funcionamiento de las células *T*4 como indicadores del estadio de la enfermedad. Entre otros indicadores se incluyen el inicio de la linfadenopatía crónica, o crecimiento de los ganglios linfáticos, la respuesta a una serie de pruebas cutáneas que reflejan el funcionamiento general de la inmunidad celular y la presencia de infecciones que están asociadas inequívocamente con un grado específico de supresión inmune. La linfadenopatía y los resultados anómalos de las pruebas deben persistir al menos durante tres meses antes de considerarse indicadores del estadio de la infección.

Las fases específicas hilvanan los hitos de la evolución del declive del sistema inmunitario. Cuando en las pruebas de rutina se detecta la infección vírica, el número de células *T*4 suele estar próximo al nivel normal, es decir, unas 800 células por milímetro cúbico de sangre, y el paciente no muestra ninguna sensación de malestar. Por lo común, y en un plazo de 6 meses a un año, se desarrolla la linfadenopatía crónica. Transcurridos unos pocos años, las pruebas de laboratorio y otras descubren alteraciones inmunitarias más graves y subclínicas (silentes). Primeramente, el recuento de células *T*4, en lento descenso, cae por debajo de 400; los pacientes manifiestan entonces las primeras anomalías en las pruebas cutáneas. Más tarde, conforme sigue disminuyendo el número de células *T*4, la enfermedad se va perfilando con mayor nitidez, primero en forma de infecciones crónicas de la piel y de las mucosas y, más adelante, como infecciones sistémicas generalizadas.

A lo largo de la evolución de la infección vírica, los enfermos pueden de-

ESTADIO	ANTI-CUERPOS ANTIHIV Y/O VIRUS	LINFADE-NOPATIA CRONICA	CELULAS *T* COADYU-VANTES/MM³	HIPERSEN-SIBILIDAD RETARDADA	MUGUET	INFECCIONES OPORTUNISTAS
WR0	–	–	> 400	NORMAL	–	–
WR1	+	–	> 400	NORMAL	–	–
WR2	+	+	> 400	NORMAL	–	–
WR3	+	+/–	< 400	NORMAL	–	–
WR4	+	+/–	< 400	P	–	–
WR5	+	+/–	< 400	C Y/O MUGUET		–
WR6	+	+/–	< 400	P/C	+/–	+

3. SISTEMA DE CLASIFICACION WALTER REED para esquematizar la evolución de los enfermos desde la exposición al HIV (WR 0) y el comienzo de la infección (WR 1), a través de diferentes estadios en los que la disfunción inmunitaria se va agravando. Los criterios esenciales en cuya virtud se ubica a los enfermos en el estadio correspondiente se muestran en rojo; incluyen siempre pruebas de laboratorio de la infección vírica. El estadio 2 se caracteriza por linfadenopatía crónica, o aumento de los ganglios linfáticos. El estadio 3 se alcanza cuando el recuento de células *T*4 cae por debajo de las 400 unidades por milímetro cúbico de sangre y se mantiene así. (Un recuento normal de esas células se cifra en 800.) Un paciente se encuentra en estadio 4 cuando se descubren defectos subclínicos (asintomáticos) de la hipersensibilidad retardada: capacidad para reaccionar a determinadas pruebas cutáneas que son como un barómetro de la función inmune. (La "P" indica un defecto parcial.) Se atraviesa la línea hacia el estadio 5 cuando el enfermo no presenta ninguna respuesta a las pruebas cutáneas ("C" o defecto completo), o cuando desarrolla un muguet (una afección bucal por hongos). La linfadenopatía y las anomalías en el recuento de células *T*4 y en las pruebas cutáneas deben permanecer al menos durante tres meses para servir como criterios. Los pacientes entran en estadio 6, o de SIDA estrictamente dicho, cuando aparecen infecciones oportunistas (fase que implica la entrega del sistema inmune), la meningitis criptocócica por citar un ejemplo, en cualquier lugar del organismo.

sarrollar también cánceres y alteraciones del sistema nervioso central. Tales patologías se recogen en el estadio de Walter Reed correspondiente, pero no se incluyen entre los criterios definidores porque, en la mayoría de los casos, se desconoce la causa de las mismas y su relación con la alteración inmunitaria. Lo mismo es válido para los síntomas "constitucionales" que algunos médicos incluyen en el complejo relacionado con el SIDA o CRS: fiebre de origen desconocido, sudores nocturnos persistentes, diarrea crónica y emaciación. Confiamos en que la información que estamos recogiendo acerca de todas esas alteraciones y su relación con la declaración de la enfermedad contribuirá a conocer mejor las causas.

El sistema de clasificación Reed empieza con el estadio cero: la exposición al virus a través de cualquiera de las vías de transmisión conocidas. La conciencia de la exposición facilita el diagnóstico precoz. Las personas que saben que han estado expuestas al HIV pueden someterse a pruebas que evidencien la infección, tales como la determinación de anticuerpos contra dichos virus en la sangre. Antes incluso de que se detecte la infección se les debe advertir de la posibilidad de la misma para que adopten las medidas pertinentes al objeto de evitar transmitirla a otras personas. El virus de la inmunodeficiencia humana no suele producir síntomas en un comienzo; la infección puede estar incubándose entre 6 semanas y un año antes de quedar al descubierto en las pruebas habituales para HIV (anticuerpos). El estadio cero se ha incluido también para destacar un hecho: en 1988, la exposición al HIV no es exclusiva de determinados grupos "de riesgo" y constituye el factor principal que conduce a una infección por el virus.

Cuando se ha detectado la presencia del virus mediante cualquier prueba fiable, los enfermos pasan al estadio uno de Walter Reed, siempre que no cumplan los criterios para clasificarse en un estadio superior. Algunos laboratorios pueden, además de identificar anticuerpos contra el virus en muestras de sangre, detectar la infección cultivando virus enteros o buscando proteínas o ácidos nucleicos víricos en muestras de sangre o de tejidos.

Aunque la mayoría de las personas no presentan ningún síntoma cuando se les diagnostica la infección por HIV, algunas desarrollan una alteración similar a la mononucleosis. Los síntomas son fatiga, fiebre y aumento de tamaño de los ganglios linfáticos; pueden acompañarse de una erupción. Se han descrito también desórdenes autolimitados del sistema nervioso central que pueden oscilar desde dolores de cabeza hasta encefalitis (inflamación del tejido cerebral). La causa de esos síntomas no está del todo clara. En cualquier caso, desaparecen generalmente en el plazo de unas pocas semanas. No ocurre así con el HIV, que continúa replicándose y, lentamente pero de forma persistente, va destruyendo las células *T*4.

Para la mayoría de los enfermos, el primer signo de que el sistema inmunitario no funciona correctamente es el aumento persistente de tamaño de los ganglios linfáticos. Con la aparición de esa linfadenopatía crónica, el enfermo pasa al estadio 2. La causa de la linfadenopatía es bastante simple. Aunque la infección por HIV suprime muchas funciones del sistema inmune, también se caracteriza por una especie de hiperactividad. La presencia continua del virus sobreestimula a las células *B*, que abundan en los ganglios linfáticos, y las mantiene en un estadio de activación crónica. Como resultado de ello, sintetizan gran cantidad de anticuerpos que combaten infecciones presentes o recurrencias de infecciones ya pasadas. Pero tal hiperactividad no suele ser beneficiosa. La activación de grandes cantidades de células *B* disminuye el número de células en estado de reposo que podrían diferenciarse para producir anticuerpos en respuesta a nuevos agentes patógenos o a la inoculación de vacunas.

El estadio 2 dura de tres a cinco años. Los enfermos no pierden la sensación de bienestar ni siquiera al final del mismo. El comienzo del estadio 3 se caracteriza por la merma continua de células *T*4 hasta caer por debajo de las 400, señal precursora de una alteración importante en las funciones del sistema inmunitario. Sin embargo, los pacientes permanecen en ese estadio hasta que se tienen pruebas directas de que existe una incapacidad en la inmunidad celular –lo que sucede, generalmente, 18 meses depués–, momento en el que se pasa al estadio 4. Pruebas que se evidencian en la respuesta fallida a 3 de 4 tests cutáneos que miden la hipersensibilidad retardada: la capacidad del individuo para organizar una respuesta inmunitaria ce-

lular tras la inoculación de determinadas proteínas específicas por vía subcutánea.

Aunque en el estadio 4 el recuento de células *T*4 puede llegar a límites muy bajos (por ejemplo, de 50), el sistema Walter Reed exige sólo que permanezca persistentemente por debajo de 400, tanto en este estadio como en los estadios 5 y 6. No se trata de ningún criterio que vaya restringiéndose, pues los pacientes pueden presentar múltiples variaciones de su función inmunitaria con cualquier recuento bajo que sea específico de células *T*4.

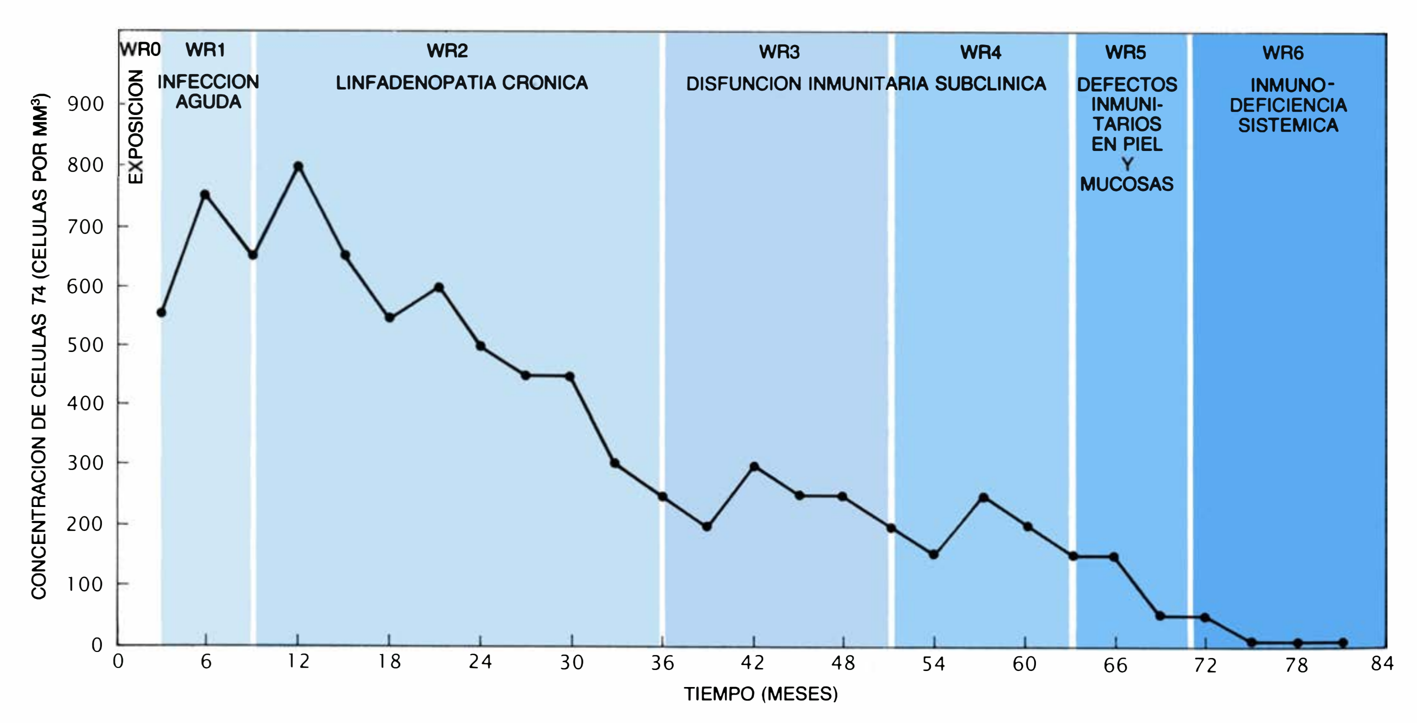
La subida hasta el peldaño 5 viene determinada, generalmente, por el desarrollo de anergía (ausencia total de hipersensibilidad retardada). Algún tiempo después, aparece el primer síntoma manifiesto del fracaso de la inmunidad celular: el desarrollo de muguet, una infección por hongos de la mucosa de la lengua o de la cavidad oral. El muguet, que ocasionalmente puede aparecer antes de la anergia, se manifiesta por la presencia de manchas blanquecinas y de úlceras que recubren el área infectada. Cuando se alcanza el estadio 5, la mayoría de los enfermos tienen recuentos de menos de 200 células *T*4.

Además de muguet, los enfermos en estadio 5 suelen desarrollar infecciones víricas o fúngicas en mucosas y piel excepcionalmente graves o persistentes. Un ejemplo sería la infección crónica por virus herpes simple que suele ir acompañada de llagas dolorosas en la piel que circunda el orificio anal, el área genital o la boca. Por otra parte, la *Candida albicans*, el hongo causante del muguet, puede afectar también a la vagina y originar allí una infección crónica.

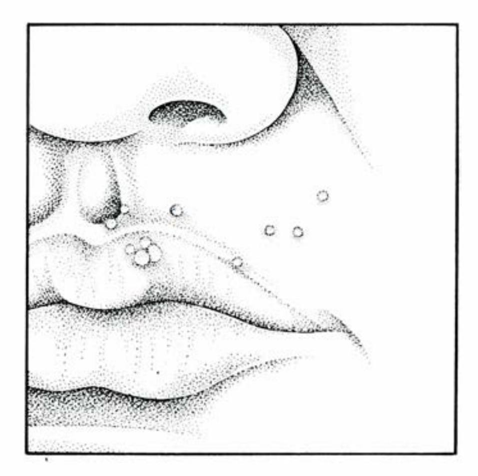
Muchos pacientes en estadio 5 han desarrollado leucoplaquias vellosas, una infección membrano-mucosa caracterizada por la presencia de placas blanquecinas y velludas, generalmente en la lengua, que no se pueden desprender. La causa no está clara. Aunque esas infecciones parecen ser las más frecuentes en el estadio 5, se está comprobando que cualquier patógeno vírico o fúngico de la piel o las mucosas puede causar infecciones igualmente graves en este estado de deficiencia inmunitaria.

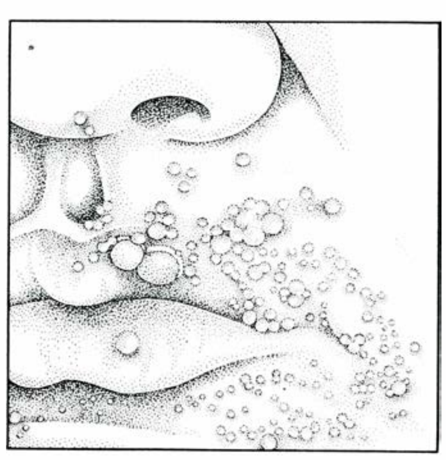
Muchas personas desarrollan infecciones oportunistas crónicas o diseminadas, en zonas distintas de la piel y las mucosas, al cabo de uno o dos años de haber entrado en el estadio 5. La aparición de esas infecciones refleja una disminución de las funciones inmunitarias extremadamente grave y señala el paso al estadio 6; éste recibe un apelativo un tanto largo: SIDA definido por infecciones oportunistas. (De nuevo, el sarcoma de Kaposi no es criterio suficiente para definir el estadio 6.) La mayoría de los enfermos llegan a este peldaño con un recuento de células *T*4 de 100 o menos; para su infortunio, gran parte de ellos morirá en el plazo de dos años.

No podemos comentar todas las infecciones oportunistas que encuentran su campo abonado durante el estadio 6; mencionaremos, sin embargo, algunas que son particularmente frecuentes en los Estados Unidos. Las complicaciones habituales en esta fase —y en la 5— lo son, probablemente, porque los agentes causales son ubicuos en el ser humano. Asimismo, las infecciones que aparecen en determinadas áreas geográficas y no en otras hallan su agente probable en organismos endémicos de las diferentes zonas. También debemos señalar que cualquier patógeno que sólo pueda combatirse con la intervención de una vigorosa respuesta inmunitaria celular puede causar complicaciones graves. Por tanto, además de las infecciones exóticas, que reciben casi toda la publicidad, pueden desarrollarse y resultar especialmente graves multitud de enfermedades mucho más conocidas, como la tuberculosis.



4. MERMA DEL NUMERO de células *T*4 (hasta llegar alrededor de 50) observada en la sangre de un hombre joven cuya enfermedad siguió un curso típico. Unos tres meses después de una exposición sexual al HIV, el paciente dio positivo en las pruebas para detectar el virus. El recuento de células *T*4 cayó y posteriormente se recuperó, quizá porque el sistema inmune controló de un modo temporal la infección. A los nueve meses, desarrolló una linfadenopatía crónica; a los 51 meses, después de una caída larga y lenta del número de células *T*4 (desde los 36 meses estaba persistentemente por debajo de 400), presentaba anomalías crónicas y sutiles de hipersensibilidad retardada. A los 63 meses mostraba anergia persistente (ausencia completa de hipersensibilidad retardada); hasta los 68 meses no comenzaron a salir a la luz los síntomas de infección, cuando desarrolló un muguet y leucoplaquia vellosa oral, una infección de la lengua. Menos de un año después, presentaba múltiples infecciones oportunistas, incluyendo un citomegalovirus que le produjo ceguera. Murió a los 83 meses del contagio.





5. INFECCION VIRICA denominada molluscum contagiosum, que se caracteriza por producir lesiones pequeñas y escasas (*izquierda*), que desaparecen por sí solas en el plazo de unos meses. En enfermos avanzados con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, las lesiones persisten, crecen y se multiplican tan profusamente (*derecha*) que llegan a desfigurar la cara. Ese cuadro clínico confirma que, cuando el sistema inmune está comprometido, hasta las infecciones comunes y de poca importancia pueden resultar aparatosas.

Aparte de la NPC, entre las alteraciones asociadas con el SIDA se encuentran la infección parasitaria toxoplasmosis (que suele afectar al cerebro y puede causar ataques y coma) y la criptosporidiosis crónica (que afecta al tracto intestinal causando diarrea crónica). En el estadio 6 pueden aparecer también otras enfermedades oportunistas: infecciones fúngicas, criptococosis (causa frecuente de meningitis, aunque afecta también al hígado, hueso, piel y otros tejidos) e histoplasmosis (que puede producir una neumonía autolimitada en sujetos con el sistema inmunitario intacto, si bien origina una infección diseminada que afecta al hígado, médula ósea y otros tejidos en los enfermos infectados por HIV y que suele ser causa de fiebres crónicas).

El citomegalovirus provoca con frecuencia una infección que puede manifestarse en forma de neumonía, encefalitis, ceguera o inflamación del tracto intestinal. Al igual que en la histoplasmosis y en la tuberculosis, la infección por citomegalovirus en los enfermos que ya han contraído el virus de la inmunodeficiencia viene a ser la reactivación de una infección de la infancia que estaba bien controlada hasta que el HIV trastornó el sistema inmunitario del paciente. *Legionella*, *Salmonella* y otras bacterias plantean también serios problemas en el estadio 6.

Para todos esos trastornos disponemos de terapias convencionales o experimentales. Entre los avances más prometedores de los últimos años citaremos el descubrimiento de ciertos fármacos que controlan, si no evitan, la NCP. La pentamidina, el "septra/bactrium" y la dapsona limpian la infección; los dos fármacos citados en primer lugar y una tercera droga —"fansidar"— tienen efecto profiláctico también.

No menos alentadores son los últimos tratamientos del citomegalovirus. Apenas hace dos años, no hubiéramos encontrado un experto que confiara en hallar una terapia eficaz contra el virus. Hoy contamos ya con dos tratamientos, con una droga (el ganciclovir) que detiene el avance de la ceguera inducida por citomegalovirus. Los investigadores están ganando terreno en su lucha contra otras enfermedades en que se halla implicado el HIV. Así, es objeto de estudio el acyclovir, que habrá de prevenir la infección por herpes simple, por no recordar lo progresado en el tratamiento de la meningitis criptocócica, la histoplasmosis diseminada y las enfermedades micobacterianas.

Lo mismo que la investigación en búsqueda de mejores tratamientos para las infecciones oportunistas asociadas con el HIV, prosigue el estudio de las causas de las alteraciones neurológicas y de los cánceres que pueden acompañar a la enfermedad. Hasta ahora, las causas —y su relación con la inmunodeficiencia— se han mantenido en el dominio de las conjeturas. Entra, sin embargo, dentro de la lógica pensar que las condiciones que se manifiestan tardíamente en el curso de la infección son consecuencia de la inmunodeficiencia, mientras que los síntomas que se manifiestan antes tendrían otras causas distintas.

Entre las manifestaciones neurológicas precoces citaríamos ciertas alteraciones sutiles de la función cognitiva: por ejemplo, de la memoria o del juicio. El daño cerebral podría resultar de enfermedades transmisibles por las mismas vías que el HIV, como la sífilis, y que coexisten frecuentemente con él. Por otra parte, el virus de la inmunodeficiencia humana puede producir daños por sí solo, replicándose en células cerebrales o induciendo la secreción de citoquinas neurotóxicas.

En los estadios terminales de la infección vírica, muchos pacientes sufren el complejo demencial del SIDA: un síndrome caracterizado por la pérdida gradual de precisión en el pensamiento y en los movimientos. Algunas personas acaban por no ser capaces de caminar ni de comunicarse con acierto. La causa continúa siendo desconocida.

Los cánceres asociados con el HIV resultan algo desconcertantes. Además del sarcoma de Kaposi, que causa tumores en la piel y en el revestimiento de órganos internos, aparecen distintos tipos de linfoma (cáncer del tejido linfático) y cánceres de recto y de lengua. Algunos científicos han postulado como posible causa del sarcoma de Kaposi los cambios inducidos por el virus en las cantidades o tipos de citoquinas producidas por las células destinadas a la defensa u otras. Esos cambios podrían darse muy pronto y explicar por qué el sarcoma de Kaposi aparece en un momento bastante precoz de la infección vírica.

Algunos linfomas pueden también desarrollarse muy pronto, lo que tendería a confirmar la hipótesis según la cual la hiperactividad de las células *B* intervendría en su desarrollo. Los linfomas que aparecen más tarde podrían deberse a infecciones por virus causantes de cáncer que se instauran en el curso de la inmunodeficiencia. Si el sistema inmunitario lleva a cabo una vigilancia continua contra el cancer, según es doctrina recibida, los linfomas y otros tumores que aparecen en una fase avanzada de la infección desencadenada por el HIV podrían deberse, a su vez, a la incapacidad del sistema inmunitario para reconocer y destruir las células malignas.

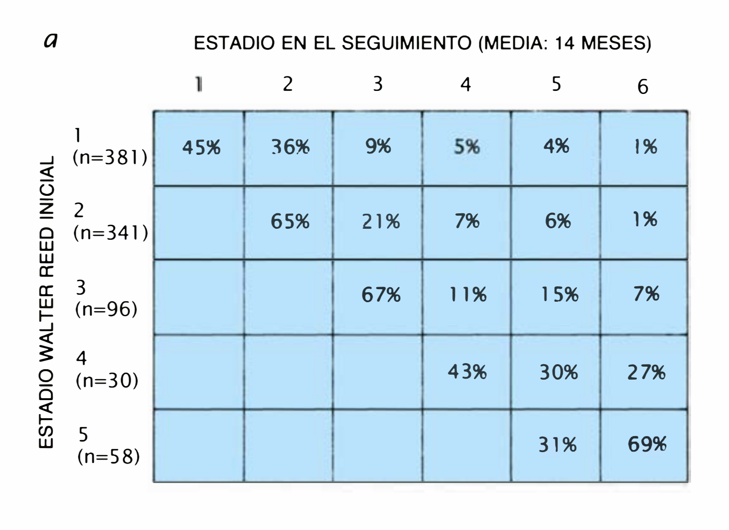
La ubicación de los cánceres y las alteraciones neurológicas en el sistema clasificatorio Walter Reed ayudará a distinguir —eso esperamos— entre los que son consecuencia de la disfunción inmunitaria y los que se originan por otras causas. En otro orden de cosas, el sistema ha permitido demostrar que la mayoría de las personas infectadas por HIV siguen una evolución casi idéntica; de hecho, atraviesan, de uno en uno, todos los estadios. Queda hoy descartada la hipótesis que sostiene

que las variaciones genéticas del virus o las características individuales de los pacientes constituyen los principales factores determinantes del curso de la enfermedad.

Los estudios acometidos en un principio sobre el avance de la enfermedad pecaban de cierta dosis de optimismo al sugerir que sólo del 30 al 40 por ciento de los enfermos infectados por el virus de la inmunodeficiencia progresaban hasta llegar al SIDA. Ahora bien, sin una jerarquización de las fases, esos estudios no podían determinar si el resto de sujetos avanzaba hasta algún estadio intermedio de la enfermedad.

Ello contrasta con lo que, durante muchos años, ha sido práctica común en las dependencias militares estadounidenses: el diagnóstico precoz de la infección por HIV y la aplicación del sistema Walter Reed (gracias al buen juicio de los mandos castrenses y a la actividad y cooperación extraordinarias entre una serie de profesionales de la salud). Se pretendía sacarle el máximo rendimiento a la atención médica y la prevención, pero la recompensa ha sido más amplia: el diagnóstico precoz y la estratificación correcta de los enfermos en los distintos estadios ha proporcionado una valiosa información acerca de la historia natural de la enfermedad en adultos jóvenes. Además de haber diagnosticado más de 5000 casos de infección vírica, los médicos militares han seguido la evolución de 900 enfermos durante más de un año, de unos 250 pacientes durante más de 18 meses y de un pequeño grupo de 60 enfermos durante más de 3 años.

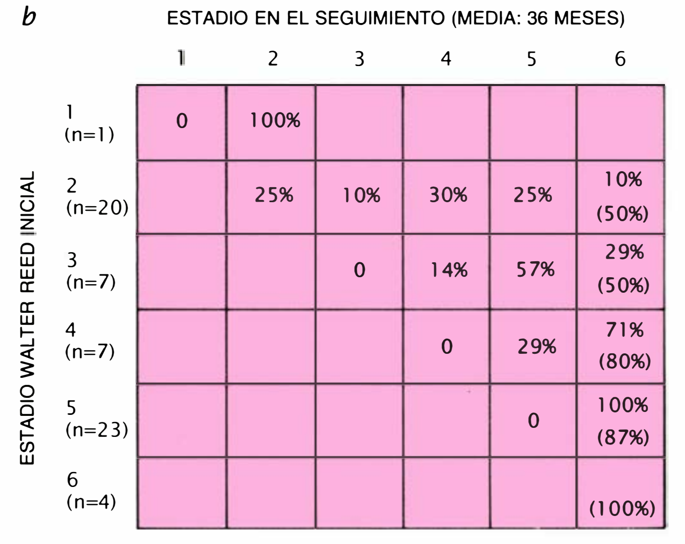
Observando su curso a través de uno o más estadios, y no solamente durante el desarrollo del SIDA, hemos descubierto que, cuanto más tiempo sigamos la evolución de nuestros pacientes, mayor es el porcentaje de individuos que pasan a un estadio superior. Mientras que un 54 por ciento de los enfermos del grupo seguido durante un año se mantuvo en su estadio inicial al final del periodo de estudio, sólo cerca de un 8 por ciento del grupo menor, observado durante tres años, permaneció en el mismo estadio. En otras palabras,



a

ESTADIO EN EL SEGUIMIENTO (MEDIA: 14 MESES)

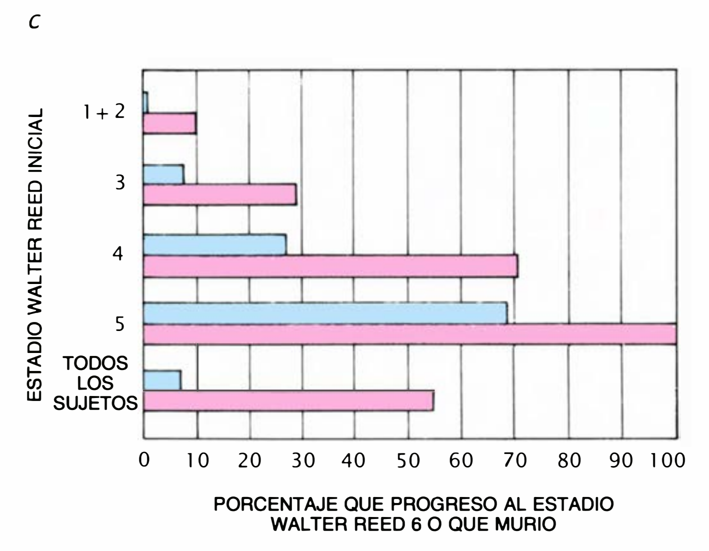
ESTADIO WALTER REED INICIAL	1	2	3	4	5	6
1 (n=381)	45%	36%	9%	5%	4%	1%
2 (n=341)		65%	21%	7%	6%	1%
3 (n=96)			67%	11%	15%	7%
4 (n=30)				43%	30%	27%
5 (n=58)					31%	69%

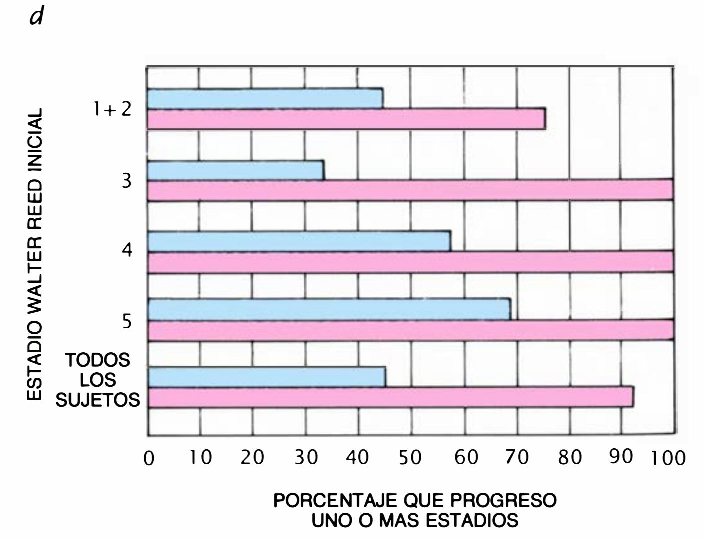


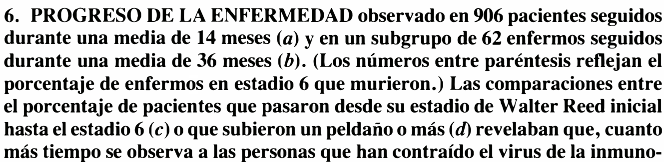
b

ESTADIO EN EL SEGUIMIENTO (MEDIA: 36 MESES)

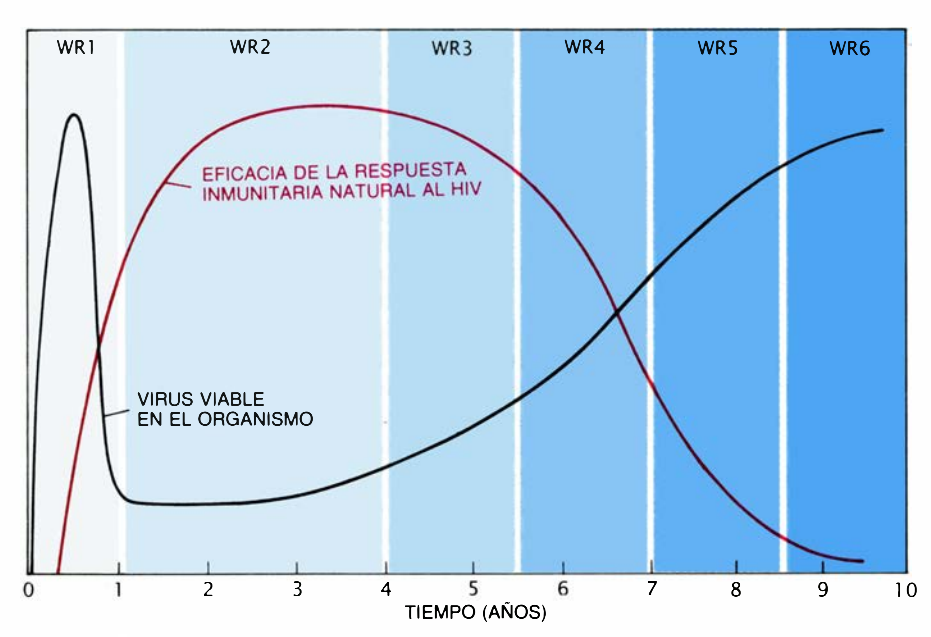
ESTADIO WALTER REED INICIAL	1	2	3	4	5	6
1 (n=1)	0	100%				
2 (n=20)		25%	10%	30%	25%	10% (50%)
3 (n=7)			0	14%	57%	29% (50%)
4 (n=7)				0	29%	71% (80%)
5 (n=23)					0	100% (87%)
6 (n=4)						(100%)







6. PROGRESO DE LA ENFERMEDAD observado en 906 pacientes seguidos durante una media de 14 meses (*a*) y en un subgrupo de 62 enfermos seguidos durante una media de 36 meses (*b*). (Los números entre paréntesis reflejan el porcentaje de enfermos en estadio 6 que murieron.) Las comparaciones entre el porcentaje de pacientes que pasaron desde su estadio de Walter Reed inicial hasta el estadio 6 (*c*) o que subieron un peldaño o más (*d*) revelaban que, cuanto más tiempo se observa a las personas que han contraído el virus de la inmunodeficiencia humana, tanto más probable resulta que pasen a un estadio más grave de la enfermedad. En el estudio más corto (*rosa*) se mostraba que aproximadamente la mitad de los sujetos sometidos a observación habían avanzado uno o más estadios al final del periodo de seguimiento, pero el estudio más largo (*azul*) mostró que más del 90 por ciento de los sujetos se había agravado. Hasta que se encuentren tratamientos mejores, parece inevitable que la mayoría de los individuos (si no todos) que contraen el HIV terminen en fase sídica.



7. EQUILIBRIO DE PODER entre el virus de la inmunodeficiencia humana (*negro*) y el sistema inmunitario (*rojo*). Tiene lugar en el curso de la infección, según un modelo propuesto por los autores. La cantidad de HIV presente en el cuerpo aumenta mucho en los primeros días de la infección; ahora bien, cuando el sistema inmune se ''dispara'', comienza funcionando con normalidad y reduce la cantidad de virus. El sistema inmunitario mantiene durante varios años un buen control sobre el virus, pero éste va ganando terreno poco a poco. Y así, llegado determinado momento, las células *T*4, que dirigen la respuesta inmunitaria, han disminuido tanto que la balanza se desequilibra a favor del virus. Este se replica con frenesí, destruye las células *T*4 restantes y acaba, por último, con cualquier vestigio de defensa inmunitaria que pueda quedar.

más del 90 por ciento de los enfermos se agravaron en el plazo de tres años.

Si nos fijamos en la evolución de la enfermedad en su curso hacia el estadio 6 (SIDA definido por infecciones oportunistas), encontramos que, después de tres años, el 10 por ciento de los pacientes que se hallaban en un comienzo en el estadio 2 de Walter Reed, el 29 por ciento de los pacientes en estadio 3, el 71 por ciento en estadio 4 y el 100 por ciento en estadio 5 han llegado al estadio 6 o han muerto. Esos datos confirman un hecho incontrovertible: mientras no dispongamos de una solución científica contra el virus de la inmunodeficiencia humana, la mayoría de las personas (si no todas) que estén infectadas por HIV llegarán, con el tiempo, a los estadios terminales y fallecerán prematuramente.

Queda pendiente una cuestión relacionada con la enfermedad. Nos referimos al parsimonioso avance de la misma. Algunos apelan, para justificarlo, al propio virus. El HIV sería un organismo de lenta replicación que, en un principio, no supusiera un grave peligro para las células; más adelante, sin embargo, se transformaría en un agente activo y altamente citotóxico. De acuerdo con otra hipótesis, el HIV sería activo en el organismo durante toda la infección, si bien el sistema inmunitario controlaría, durante un tiempo, sus efectos citotóxicos. Aunque podrían intervenir factores propios del virus, la actividad del sistema inmune resulta, a buen seguro, determinante.

Una razón por la que lo creemos así es la siguiente: se ha demostrado que después de la infección vírica se producen ciertas actividades defensivas, señal de que el organismo comienza por organizar una vigorosa respuesta inmunitaria. Entre esas actividades cabe recordar la producción de distintos tipos de anticuerpos contra el virus: algunos lo neutralizan, otros impiden su unión con las células y otros por fin estimulan a las células citotóxicas para que ataquen las infectadas. La respuesta incluye también la activación directa de la fracción celular del sistema inmunitario.

Tales hallazgos sugieren que el sistema inmune controla la replicación vírica durante algún tiempo, pero que el virus, muy resistente, poco a poco va ganando terreno. Se llega por último a un umbral (probablemente entre los estadios 3 y 5) en el que la disminución de células *T*4 adquiere una magnitud tal que el sistema inmunitario ya no puede funcionar con la eficacia necesaria para mantener a raya al HIV. La proliferación vírica aumenta, así como la toxicidad del virus; la balanza termina por inclinarse definitivamente a favor del HIV. Con el tiempo, la pérdida de células *T*4 es desorbitada y el sistema inmunitario se entrega por completo. El virus aprovecha entonces para multiplicarse frenéticamente y destruye las pocas células *T*4 que quedan en el organismo.

Este modelo postula un aumento gradual en la cantidad de virus presente en sangre, en vez de un nivel bajo estacionario y seguido de un aumento brusco. Con cada estadio sucesivo de la enfermedad, la cantidad de proteína vírica detectable aumenta y resulta cada vez más fácil aislar al virus en sangre.

Las implicaciones de estas observaciones trascienden la simple validación de un modelo teórico. La presencia de más virus en el organismo significa mayor infectividad. Hemos comprobado, igual que otros investigadores, que con la creciente depleción de células *T*4 aumenta la probabilidad de que la persona infectada transmita la enfermedad a su cónyuge. Es decir, cuanto más tiempo lleva infectado por HIV el individuo y conforme se hace más inmunodeficiente, antes transmite el virus a otros sujetos. Los enfermos pueden ser también altamente infecciosos en los primeros momentos de la infección, antes de que el sistema inmunitario entre en acción de manera eficaz y, en particular, antes de que se detecten anticuerpos en sangre.

Una vez más, nuestros resultados destacan la importancia del seguimiento médico y del diagnóstico precoz de la infección por HIV en cualquier individuo expuesto al virus, incluidas las personas que hayan mantenido una relación prolongada de pareja. Sólo a través de ese seguimiento pueden los médicos adoptar las medidas de salud pública, y los enfermos las precauciones personales, necesarias para impedir la propagación de la enfermedad.

Nuestro artículo es menos optimista de lo que muchos quisieran. Pero no estamos desesperanzados ni debe estarlo nadie. Aunque en las postrimerías de 1988 la infección por HIV pueda parecer invencible, resulta fundamental ver la situación actual con un poco de perspectiva. Cuando el padre de uno de los autores (Redfield) era médico, no había tratamiento eficaz contra las enfermedades bacterianas. Los niños que contraían determinadas infecciones relativamente comunes, como la celulitis periorbital, que afecta a la piel y al tejido blando que circunda los ojos, tenían muchas posibilidades de morir. El médico debía armarse de valor y decir a los padres de esos niños que, aunque hiciera todo lo humana-

mente posible, su hijo, de apariencia sana, moriría casi con seguridad. Así era a finales de los años 30 y principios de los 40. Sin embargo, en los años postreros de la década de 1940, el descubrimiento de la penicilina aportó una herramienta nueva y de gran valor para tratar las infecciones bacterianas. Hoy en día, la mayoría de niños con celulitis periorbital sobreviven.

No pretendemos pronosticar una fácil victoria sobre el virus de la inmunodeficiencia humana. Médicos y enfermos deben, sin embargo, mantener la esperanza en que la ciencia logre domeñar la infección y reducirla a enfermedad curable. Los autores confían en el advenimiento de ese día. En el estudio de las nuevas enfermedades, hay siempre un período inicial en el que los médicos sólo pueden describir los síntomas y tratar a los pacientes de la forma que parezca más eficaz. Con el tiempo se van conociendo mejor la causa y la evolución natural de la enfermedad, lo que permite a los médicos realizar diagnósticos precoces y proporcionar a los pacientes una asistencia clínica más pertinente. Se desarrollan luego tratamientos eficaces fundados en los nuevos conocimientos y, poco a poco, se van perfeccionando hasta que se llega a un tratamiento capaz de curar la enfermedad.

Los científicos se encuentran en los tramos finales de la fase descriptiva y trabajan con ahínco en el desentrañamiento del mecanismo de la acción vírica. Si persistimos en esa línea, de una manera metódica, conseguiremos dar con la terapia adecuada para vencer la infección causada por el HIV.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

THE WALTER REED STEGING CLASSIFICATION FOR HTLV-III/LAV INFECTION. Robert R. Redfield, D. Craig Wright y Edmund C. Tramont en *The New England Journal of Medicine*. vol. 314, n.º 2, págs. 131-132; 9 de enero de 1986.

SHADOW ON THE LAND: HIV INFECTION. Robert R. Redfield y Donald S. Burke en *Viral Immunology*, vol. 1, n.º 1, págs. 69-81; Spring, 1987.

THE BRAIN IN AIDS: CENTRAL NERVOUS SYSTEM HIV-I INFECTION AND AIDS DEMENTIA COMPLEX. Richard W. Price, Bruce Brew, John Sidtis, Marc Rosenblum, Adrienne C. Sheck y Paul Cleary en *Science*, vol. 239, n.º 4840, págs. 586-592; 5 de febrero de 1988.

TREATMENT OF INFECTIONS ASSOCIATED WITH HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS. Aaron E. Glatt, Keith Chirgwin y Sheldon H. Landesman en *The New England Journal of Medicine*, vol. 318, n.º 22, págs. 1439-1448; 2 de junio de 1988.

Infección por HIV: cuadro celular

La infección comienza con la unión de moléculas de la cápside vírica a moléculas de la membrana plasmática. Un mejor conocimiento de dicha interacción propiciará el desarrollo de terapias o vacunas

Jonathan N. Weber y Robin A. Weiss

Igual que todos los virus, el de la inmunodeficiencia humana (HIV) es un parásito intracelular. De suyo, la partícula vírica es inerte: no puede reproducirse, ni causar daño alguno mientras no penetre en una célula huésped. ¿Cómo logra el virus penetrar en la célula? De la respuesta depende que los científicos conozcan la evolución clínica del SIDA, la enfermedad causada por el virus. Más aun, la comprensión del mecanismo de penetración del virus en el interior celular podría facilitar el desarrollo de vacunas o medicaciones protectoras, capaces de bloquear la acción del HIV en una fase precoz del mismo: antes de la infección de las primeras células huésped.

En cualquier infección vírica, el primer eslabón consiste en la unión de la partícula vírica a un componente de la membrana de la célula huésped. En el caso del HIV, el virus se une al antígeno CD4. (Llámase antígeno a la molécula susceptible de ser reconocida por un anticuerpo.) Por consiguiente, la distribución de CD4 refleja el tropismo del HIV: los tipos celulares y los tejidos que el virus infecta y destruye. El antígeno CD4 se encuentra fundamentalmente en cierto tipo de células del sistema inmunitario, las células *T* auxiliares (aunque puede existir también en otros tipos celulares). La infección por el HIV se caracteriza por la pérdida de estas células, lo que acaba minando el sistema inmunitario.

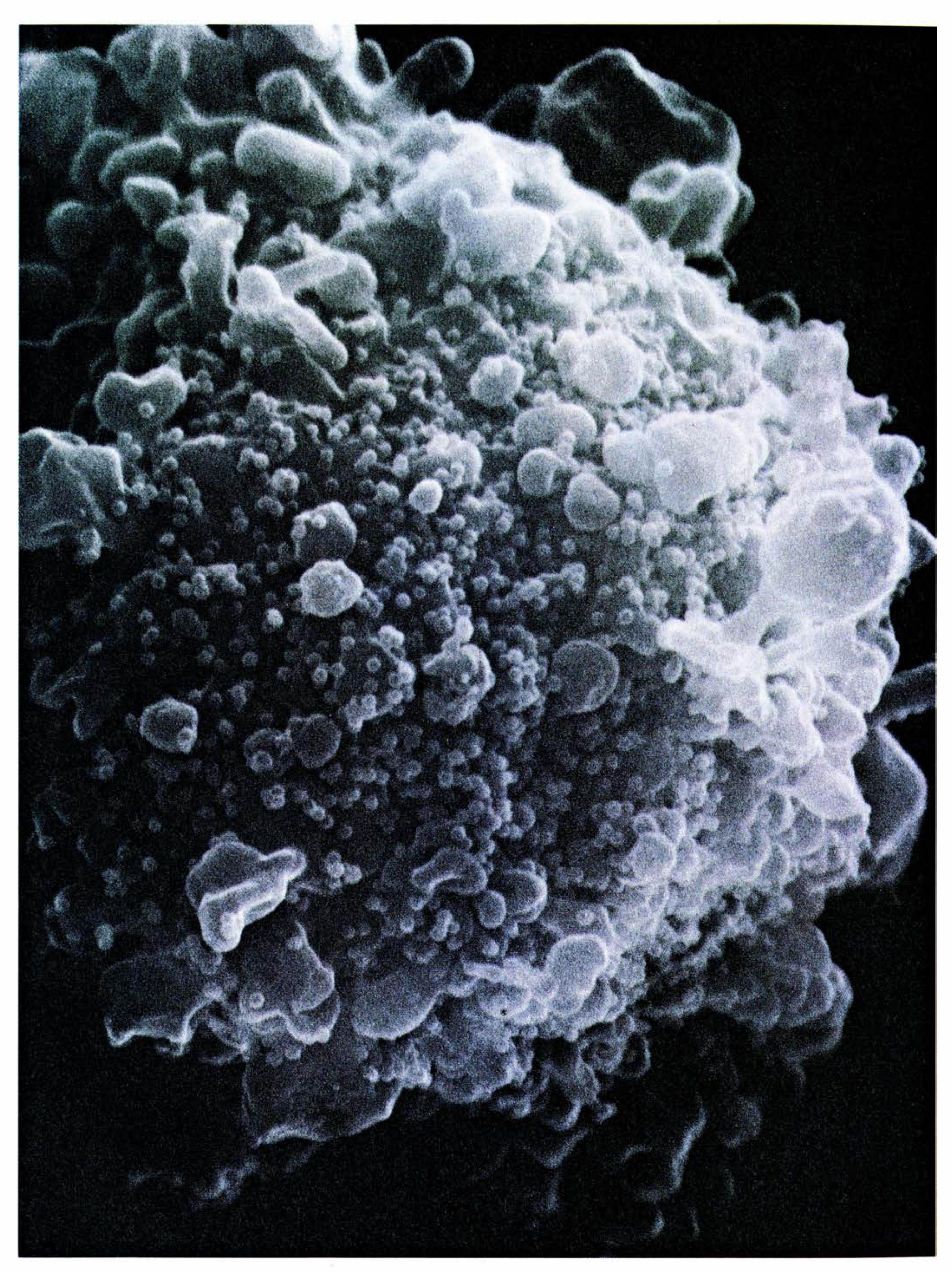
Desde hace tiempo se sabe que la unión se produce a través de la interacción entre el CD4 y una proteína del virus, la gp120. (Esta denominación de dicha proteína de envoltura denota que se trata de una *glicoproteína* —una proteína unida a radicales glucídicos— cuyo peso molecular se cifra en 120 kilodalton); gp120 se halla distribuida por la superficie externa de la membrana vírica. Los científicos han comenzado a identificar, en las moléculas de CD4 y gp120, las regiones específicas que intervienen en la interacción y la unión. Gracias a ese conocimiento se pueden abordar dos frentes de ataque contra el HIV: impidiendo que el virus acceda al receptor celular CD4 al taponar la proteína gp120 o bien obstruyendo dicho acceso mediante el bloqueo del receptor.

La cadena de experimentos que condujeron al descubrimiento del CD4 como la molécula a la que se unía el HIV comenzó en junio de 1984. Los laboratorios de investigación empezaron a contar con muestras suficientes del virus. En uno de los primeros experimentos, Mika Popovic, del Instituto Nacional de la Salud, que estudiaba el crecimiento del HIV en linfocitos (células blancas) de sangre periférica, recién extraídos de la circulación sanguínea, y en líneas de células tumorales capaces de crecer en cultivo indefinidamente, descubrió que donde mejor se desarrollaba el virus era en una línea de células *T* leucémicas. (Las células *T* constituyen una clase importante de células del sistema inmunitario que comprende las células *T* coadyuvantes y las células *T* citotóxicas, o asesinas.)

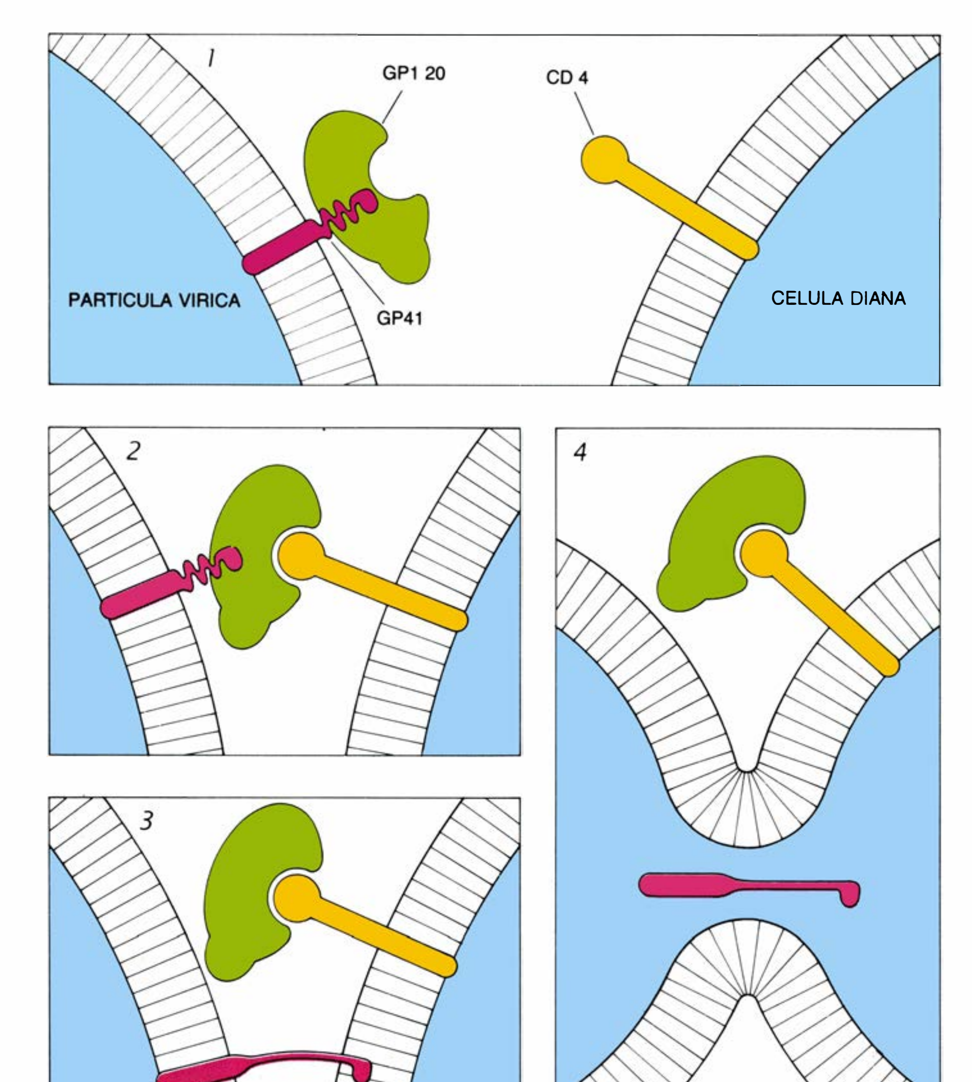
Por la misma época, David Klatzmann, del Hospital Salpêtrière de París, descubría que, al infectar con HIV cultivos de linfocitos recién extraídos de sangre periférica, disminuía en ellos el número de células portadoras del antígeno CD4; paralelamente a esta disminución, aumentaba la velocidad de replicación del HIV. Klatzmann separó entonces, en dos subgrupos, de células *T* coadyuvantes y *T* citotóxicas respectivamente, las células *T* obtenidas de una muestra de linfocitos sanguíneos periféricos. Encontró que sólo las células *T* coadyuvantes —que llevan el antígeno CD4— permitían la replicación de HIV. Los hallazgos de Klatzmann encajaban bien con una observación realizada ya en 1981, en la primera descripción clínica que se publicó sobre pacientes con SIDA. En dicho informe, Michael S. Gottleib, de la facultad de medicina de la Universidad de California en Los Angeles, había observado que en la sangre de los sidosos disminuía el número de linfocitos portadores de CD4, si es que no desaparecían por completo.

Contemporáneamente, Angus G. Dalgleish y Paul R. Clapham abordaron desde otra perspectiva la cuestión del tropismo del HIV, en nuestro laboratorio londinense del Instituto de Investigación sobre el Cáncer. Ensayamos anticuerpos contra diversos antí-

JONATHAN N. WEBER y ROBIN A. WEISS han trabajado juntos desde 1985, fecha en la que el primero se incorporó al laboratorio de Weiss para formarse en virología. Weber es profesor de enfermedades infecciosas del Hospital Hammersmith adscrito a la Real Facultad de Medicina de Londres. Estudió arqueología y antropología en la Universidad de Cambridge y se licenció en medicina en la londinense. Es coeditor del *International AIDS Journal*. Weiss dirige el Instituto para la Investigación del Cáncer de la capital inglesa. Estudió en la Universidad de Londres, donde se doctoró en zoología en 1969. Desde el comienzo de su labor investigadora se interesó en los retrovirus; sus primeros trabajos versaron sobre la transmisión de los retrovirus en el pollo, incluida la herencia mendeliana de los genes víricos. En los últimos años, se ha concentrado en el estudio de los retrovirus causantes de la leucemia y el SIDA, prestando especial atención a sus receptores celulares.



1. CELULA *T* INFECTADA (una de las que componen el sistema inmunitario). Dicha célula produce partículas (*microsferas*) del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). La micrografía electrónica de barrido muestra parte de la irregular superficie de la célula infectada, aumentada unas 20.000 veces en esta imagen. Esta fotografía fue obtenida por David Hockley del Instituto Nacional inglés para el Control y Calidad Biológicos con cuyo permiso se publica.



2. UNION de la partícula vírica a la célula diana. Dicho acoplamiento depende de la interacción entre una molécula de la superficie del virus y una molécula de la membrana de la célula diana. Al acercarse el virus a la célula (*1*), una proteína vírica llamada gp120 se une a una molécula de la superficie celular, la CD4 (*2*). Esa interacción deja al descubierto otra proteína, la gp41. Un extremo de la molécula de gp41 se inserta en la membrana celular (*3*), propiciando así la fusión de las membranas del virus y de la célula (*4*).

genos celulares de superficie; con ello pretendíamos averiguar cuál era el que bloqueaba moléculas cruciales en la unión del virus. Comenzamos por poner en contacto los anticuerpos, en primer lugar, con las células *T* susceptibles de infección; luego, con las partículas víricas. A continuación, realizamos diversas pruebas para determinar de qué modo los anticuerpos habían afectado la capacidad infectante del HIV. Los experimentos nos revelaron que la infección por el virus podía bloquearse mediante anticuerpos monoclonales contra el antígeno CD4, pero no podían bloquearla los anticuerpos obtenidos contra otros antígenos de superficie celulares. (Los monoclonales son aquellos anticuerpos que se unen sólo con un blanco molecular único, específico.) Con otros experimentos, Kaltzmann llegó a resultados similares.

Otro tipo de pruebas se basó en una señal característica de la infección por el HIV, que habíamos descubierto en cultivos celulares: la formación de "sincitios multinucleados". Estos consisten en células gigantes, que contienen varios núcleos dentro de una sola membrana, formados al fusionarse las células infectadas por el HIV con células sanas, portadoras de moléculas de receptor. Observamos que los anticuerpos contra el CD4 podían impedir la aparición de los sincitios.

Hay un ensayo más para los receptores: la prueba del seudotipo. Desarrollado por Jan Zavada, del Instituto de Virología de Bratislava, para aplicarlo, en un principio, a retrovirus animales, este método consiste en poner en contacto un segundo virus de otro tipo, el de la estomatitis vesicular (VSV), con células previamente infectadas con el HIV. El VSV es un virus formador de placas: origina placas visibles, constituidas por células muertas. Cuando las células infectadas por el HIV reciben la sobreinfección del VSV, se producen partículas víricas que poseen las proteínas de la cápside del HIV y el material genético y la capacidad formadora de placas del VSV. Estas partículas "disfrazadas" se denominan pseudotipos VSV(HIV). Así pues, las características relativas a la envoltura de los pseudotipos son las mismas que las que muestran la cápside del HIV; por tanto, reconocen a los mismos receptores y penetran en la célula diana del mismo modo. Su capacidad para infectar determinadas células será, pues, paralela a la del HIV. Ahora bien, una vez introducidos en el interior celular, los pseudotipos se replican como el VSV y forman placas. Por ello, la aparición de placas en diversos tipos celulares indica la presencia del receptor para el HIV en la superficie de dichas células.

Dalgleish y sus colaboradores se dieron cuenta de que los pseudotipos VSV(HIV) formarían placas sólo en las células portadoras del antígeno CD4. Además, los anticuerpos contra el CD4, que bloqueaban la creación de sincitios, impedían también la aparición de placas.

Seguidamente, J. Steven McDougal, del Centro para el Control de las Enfermedades (CDC), en Atlanta, ideó una prueba física para determinar si se habían unido a las células partículas de HIV. Observó que el virus se unía sólo a las células portadoras del antígeno CD4 y, de nuevo, que la unión podía inhibirse con anticuerpos monoclonales anti-CD4. McDougal descubrió, asimismo, que, de un preparado de material de membrana celular, podían extraerse moléculas de CD4 mediante moléculas de gp120 copuladas con anticuerpos. Todos estos experimentos sugerían que el antígeno CD4 —cuya desaparición había formado parte de la descripción clínica del SIDA desde los primeros tiempos de la enfermedad— constituía propiamente el receptor para el HIV.

La prueba más sólida de que el CD4 era el receptor para el HIV fue suministrada en 1986 por Paul Maddon y Richard Axel, de la facultad de medicina y cirugía de la Universidad de Columbia, quienes transfirieron el gen que codifica la molécula CD4 a células HeLa, una línea celular de cáncer cervical que no fabrica CD4 y no puede ser infectada de ordinario por el HIV.

Maddon y Axel hallaron que las células Hela así alteradas, portadoras de CD4, podían resultar entonces infectadas con el HIV; tras la infección, las células se fusionaban rápidamente y formaban enormes sincitios. La expresión del gen del CD4 bastaba para convertirlas en sensibles a la infección por el HIV.

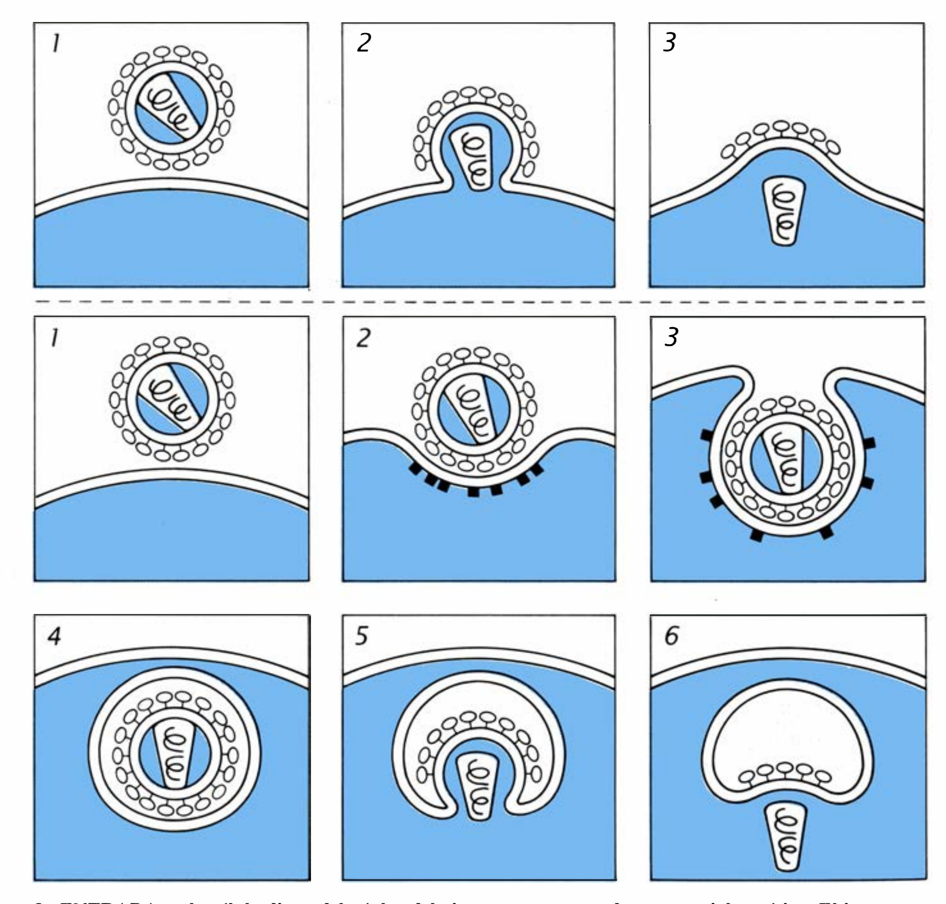
Este experimento condujo a un resultado inesperado, que debe recibir todavía una explicación adecuada. Maddon, trabajando en colaboración con Clapham y Dalgleish en Londres y McDougal en el CDC, transfirió el gen del CD4 humano a células *T* de ratón, que produjeron entonces CD4 humano. Las partículas del HIV se unían a estas células alteradas, pero no había señales de la infección celular: ni se formaban sincitios, ni surgían virus infecciosos. El fenómeno llamaba tanto más la atención cuanto el HIV es un virus capaz de crecer en células de ratón bajo ciertas condiciones. En este sentido, Jay A. Levy, de la facultad de medicina de la Universidad de California en San Francisco, y otros investigadores consiguieron transferir el genoma entero del HIV a células de ratón, que produjeron entonces virus infecciosos. Mas, por lo que se veía, las células de ratón no podían ser infectadas por partículas de HIV libres, ni siquiera en presencia del receptor del virus. Tampoco los pseudotipos VSV(HIV) eran capaces de infectarlas, a pesar de que el VSV, una vez que ha penetrado en las células de ratón, puede replicarse con toda normalidad. Los resultados nos inducen a pensar en la necesidad de un segundo componente de la superficie celular para que ocurra la penetración completa del virus en la célula. Desconocemos la naturaleza de ese segundo factor.

La unión de la gp120 vírica con el CD4 celular constituye sólo el primer paso de la entrada del virus en la célula. Los pasos posteriores son mucho menos conocidos. ¿Cómo penetra el material genético del virus en la célula? La manera más probable y sencilla es que la membrana vírica se fusione con la membrana de la célula, introduciendo la parte central del virus (que abarca su material genético) en el interior celular. Otra posibilidad es que la membrana celular forme una pequeña bolsa, que acaba cerrándose y engendrando una vesícula de endocitosis. La vesícula engloba por entero la partícula vírica y la introduce así dentro de la célula. Asistimos entonces a una reacción celular, que acidifica la membrana de la vesícula (que en esta fase se denomina endosoma). La acidificación provoca un cambio conformacional en el endosoma, que se une a la membrana del virus, liberándose el contenido vírico en el interior celular.

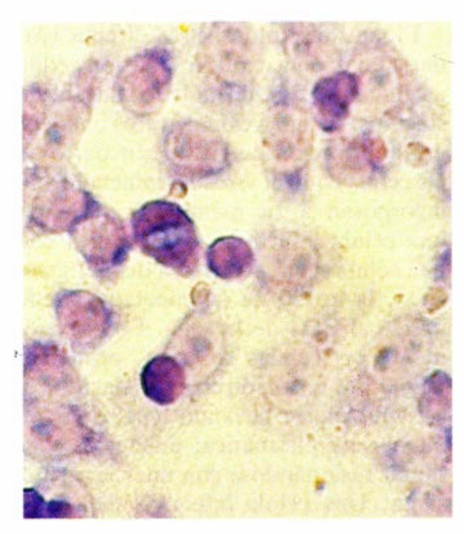
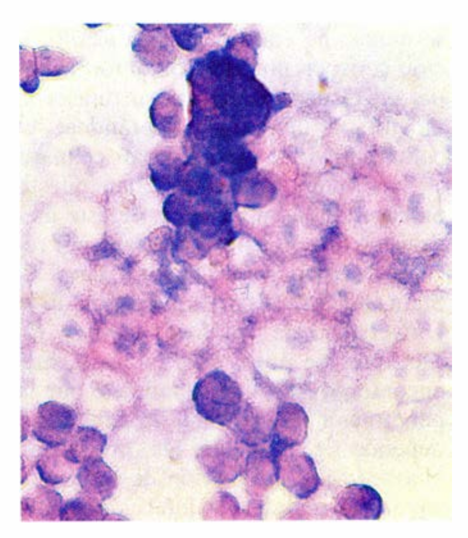
Experimentos recientes han puesto en cuestión la importancia de este mecanismo de endocitosis mediada por receptor, como se le llama. Barry S. Stein, de la facultad de medicina de la Universidad de Stanford, y Myra O. McClure, de nuestro laboratorio, han encontrado, por vías separadas, que la penetración del HIV en las células no depende de la acidez: las drogas que bloquean la acidificación de los endosomas no impiden la infección por el HIV. Por otro lado, Dan R. Littman, de San Francisco, y Maddon han descubierto que las mutaciones de la "cola" del antígeno CD4 (la parte intracelular de la molécula) que impiden la incorporación del antígeno en los endosomas no inhiben la infección vírica. Cabe, pues, que el HIV entre en la célula y se fusione directamente con la membrana celular.

El mecanismo de fusión directa ayudaría también a explicar la fusión célula a célula que conduce a la formación de sincitios. La aparición de éstos obedece a la fabricación de gp120 por parte de las células que el virus ha infectado y la incorporan a su membrana. Cuando una célula infectada se encuentra con una célula sana, portadora del antígeno CD4, la gp120 de la infectada puede unirse al CD4 de la sana. En ese momento las células se unen, probablemente por fusión directa. El sincitio resultante sigue llevando gp120 en su membrana plasmática; puede así continuar fusionándose con nuevas células sanas. Una célula infectada llegaría a reunir de ese modo hasta 50 células.

Cualquiera que sea el modelo real, si la fusión directa o la endocitosis mediada por receptor, la membrana vírica ha de fusionarse con la membrana celular. Pero, ¿cómo? De acuerdo con una explicación plausible, la unión de la gp120 con el CD4 causaría un cambio conformacional en la proteína gp120, dejando entonces al descubierto



3. ENTRADA en la célula diana del núcleo del virus, que comprende su material genético. El ingreso se produce, posiblemente, por uno de los dos mecanismos siguientes. El más probable (*arriba*) es el de la fusión directa. En este mecanismo, la partícula vírica se une a la célula (*1*); la membrana vírica se fusiona con la membrana celular (*2*) y el material nuclear penetra en el interior celular (*3*). El otro mecanismo (*debajo de la línea de rayas*), denominado endocitosis mediada por receptor, comienza también cuando la partícula vírica se une a la membrana celular (*1*). Pero en el siguiente paso, la membrana celular se invagina y forma una oquedad (*2*), la llamada fosilla revestida. La membrana, que se cierra ciñendo en su interior la partícula vírica (*3*), se independiza de la superficie celular y da lugar a un endosoma (*4*). Andando el tiempo, la memlas expuso ante la presencia del virus de la inmunodeficiencia, quedaron infectadas y formaron sincitios.

4. EN LOS SINCITIOS MULTINUCLEADOS se agrupan muchos núcleos dentro de una sola membrana plasmática. Su presencia constituye un signo de la infección de los cultivos celulares por HIV. Los sincitios se forman cuando las células infectadas, que sintetizan gp120 y la llevan en su superficie, se fusionan con células sanas, portadoras de la molécula de CD4. La fotografía de la izquierda muestra células HeLa, una línea de células de cáncer cervical, que no fabrican moléculas de CD4 y no pueden ser, pues, infectadas con HIV. Cuando se expuso estas células al contacto con el virus no se integraron en sincitios. La fotografía de la derecha muestra células HeLa alteradas genéticamente para que sinteticen moléculas de CD4; cuando se las expuso ante la presencia del virus de la inmunodeficiencia, quedaron infectadas y formaron sincitios.

parte de otra proteína de la cápside, la gp41, que subyace oculta bajo la molécula de gp120. En virtud de su carácter hidrófobo, esta región de la gp41 tenderá espontáneamente a introducirse en una membrana celular, evitando el contacto con la solución acuosa que rodea a la célula. Una vez al descubierto, la región hidrófoba de la gp41 interacciona con la membrana de la célula adyacente, induciendo la fusión de las membranas vírica y celular. No está claro si la gp41 es reconocida por un receptor de la superficie celular distinto del antígeno CD4, o si se solubiliza directamente en la membrana celular.

El HIV ha penetrado en la célula. Su material genético, formado por ARN, se copia en ADN. El "provirus" de ADN se integra entonces en el ADN de la célula diana; ello significa que la infección persiste durante toda la vida de la célula y, si ésta se divide, en la de su descendencia. El virus así integrado puede permanecer "en completo silencio" o puede manifestarse en una de las tres maneras siguientes.

Vayamos con la primera. El genoma vírico puede provocar una infección persistente, en la que se produzcan nuevas partículas víricas aunque se destruyan algunas células. En segundo lugar, la infección puede llevar a la formación de sincitios, que mueren poco después de aparecer. La formación de sincitios es un efecto predominante de la infección vírica de los cultivos celulares. En el hombre surgen a veces, especialmente en el cerebro, durante fases avanzadas de la infección, pero no está claro que intervengan en la patogénesis precoz del SIDA.

Veamos el tercer efecto posible de la infección por HIV. Nos referimos a la rápida muerte de las células, sin que se formen sincitios. Ignoramos de qué modo el HIV mata las células. Pudiera ocurrir que algún producto codificado por los genes del virus poseyera un efecto tóxico directo. Cabría también que la gp120, que se produce e inserta en las membranas celulares a raíz de la infección, se uniera a moléculas de CD4 alojadas allí con anterioridad y que dicha unión dañara los sistemas de membrana de la célula. La respuesta inmunitaria del huésped influye también sobre la suerte de las células infectadas, ya que el sistema inmunitario puede reconocer las proteínas víricas en la superficie de dichas células y destruirlas.

La distribución por el organismo de las células que han sufrido la infección vírica se determina fundamentalmente a partir de la distribución observada por las células portadoras de CD4. El antígeno CD4 se identificó gracias a su presencia en determinadas células *T*; de hecho, gran parte de su función normal parece ser colaborar en la compleja red de comunicación que existe entre las células del sistema inmunitario.

Las células *T* portadoras de CD4 interaccionan con las células presentadoras de antígeno junto con las glicoproteínas de clase II del complejo principal de histocompatibilidad (MHC, sus siglas en inglés). (Las células presentadoras de antígeno localizan a los antígenos extraños y los exponen en su propia membrana plasmática.) Cuando las células *T* coadyuvantes reconocen esta combinación de un antígeno y una glicoproteína de clase II del MHC, inician una respuesta inmunitaria contra otras células portadoras del antígeno, tales como células infectadas o extrañas. Se supone que la interacción entre los antígenos CD4 de las células *T* y las glicoproteínas de clase II del MHC de las células presentadoras de antígeno constituye un paso decisivo del encuentro entre las células.

Sabemos ya que las células *T* no son las únicas que poseen antígeno CD4 en su membrana. Hasta un 40 por ciento de los monocitos de sangre periférica (que madurarán y se convertirán en macrófagos, o células "recogedoras de basura"), así como determinadas células presentadoras de antígeno de los ganglios linfáticos, de la piel y de otros órganos, pueden expresar también el CD4 y sufrir la interacción del HIV. Aproximadamente un 5 por ciento de las células *B* (responsables de la síntesis de anticuerpos) pueden expresar también el CD4 y ser susceptibles de infección vírica. En todas estas células, la presencia de CD4 puede demostrarse con relativa facilidad.

Por otro lado, resulta imposible la detección directa de CD4 en algunos tipos celulares restantes que, en cultivo, son atacados por el HIV. Citemos a este propósito las células gliales del cerebro, una serie de células malignas de tumores de cerebro y algunas líneas celulares derivadas de cánceres de intestino. Sin embargo, aunque estas células no producen cantidades detectables de CD4, sí contienen bajos niveles del ARN mensajero que codifica la proteína CD4, lo que revela que producen algo de CD4. Parece, por tanto, que es suficiente la expresión de una cantidad muy pequeña de CD4 para que tenga lugar la infección por el HIV.

A pesar de que las células del intestino tampoco producen cantidades apreciables de CD4, Cecilia Cheng-Mayer y Levy han demostrado recientemente en San Francisco que las células cromafines del intestino podrían estar a veces infectadas por el virus. Dicha infección intestinal constituirían, opinan, la causa de la pérdida de peso y depauperación asociados al SIDA, síntomas que convergen en la enfermedad de la delgadez. Está pendiente de futuras investigaciones determinar qué papel cumple el CD4 en las infecciones de células cerebrales e intestinales *in vivo*. Quizás en estos casos el HIV se una a otra molécula receptora.

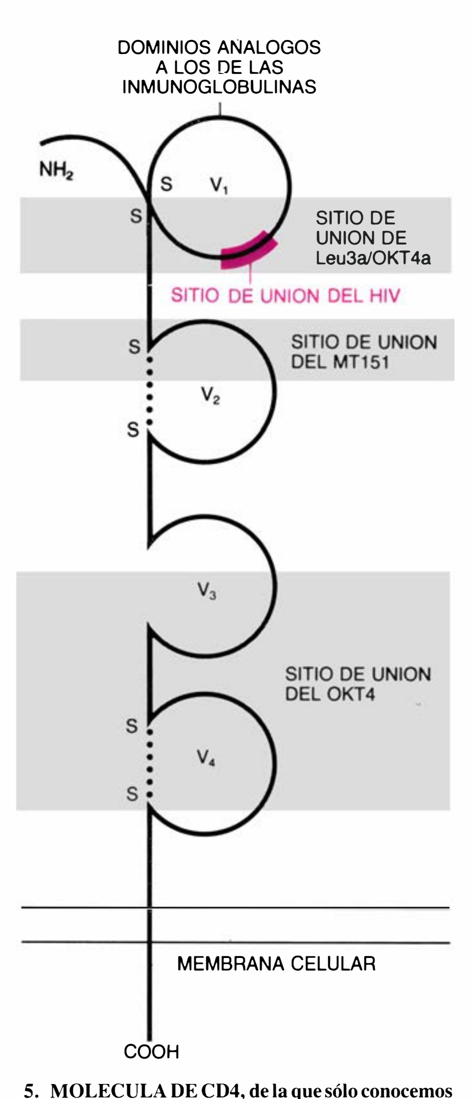
Varios investigadores acaban de determinar qué región de la molécula es el sitio exacto de unión con el HIV. Aunque la mayor parte de la molécula sobresale de la superficie celular, un pequeño segmento atraviesa la membrana y termina en una breve "cola" intracelular. La región extracelular consta de cuatro dominios, que nos recuerdan los "dominios variables" de las moléculas de anticuerpos.

Para establecer la ubicación exacta del sitio de unión, se exponen las moléculas de CD4 al contacto con anticuerpos monoclonales que reconocen diversos epitopos, o formas moleculares, en la molécula de CD4; tras lo cual se observa qué anticuerpos bloquean la unión del HIV con el CD4. Un grupo de anticuerpos, al que pertenecen Leu3a y OKT4a, bloquea con particular eficacia la unión del virus. Quentin J. Sattentau y Peter C. L. Beverley, de la Universidad de Londres, han ensayado con una gama amplia de repertorios de anticuerpos monoclonales anti-CD4 hasta levantar un "mapa" del sitio de unión con el HIV (es decir, hasta determinar qué regiones de la molécula de CD4 eran las más importantes en dicha unión). Descubrieron en su investigación que el anticuerpo Leu3a no sólo bloqueaba al HIV-1 y al HIV-2, sino también a varias cepas del virus de la inmunodeficiencia del simio (SIV).

Gracias a ese hallazgo sabemos que la región de la gp120 más importante en la unión persiste en un alto grado de conservación, incluso en las cepas del virus cuyas proteínas de la cápside son muy diferentes y no tienen en común ni siquiera el 40 por ciento de sus aminoácidos (las unidades estructurales de las proteínas). En otro estudio, McClure y Sattentau examinaron el grado de conservación de diversos epitopos del CD4 a lo largo de la evolución. Demostraron que el anticuerpo monoclonal Leu3a reaccionaba con todos los linfocitos de primates (incluidos los linfocitos humanos), los grandes simios y los monos del Nuevo Mundo, Asia y Africa, e impedía su infección *in vitro* con el HIV. (*In vivo*, la mayoría de los monos no son sensibles a la infección por HIV.) La observación sugiere que, si bien los ancestros de estas especies divergían en otros aspectos, se han conservado las regiones importantes del CD4.

Hay otra manera de determinar qué partes de las moléculas de CD4 y gp120 son esenciales para la unión. Consiste en provocar mutaciones deliberadas en los genes que las codifican. Basta, por ejemplo, con suprimir la secuencia génica que determina una región de la molécula de CD4 y examinar luego en el mutante obtenido su capacidad de unión con el HIV.

En los primeros experimentos se suprimieron grandes segmentos de la molécula de CD4; revelaron que el dominio amino-terminal de la molécula (la zona más alejada de la membrana plasmática) era esencial para la unión de la gp120. Ned Landau y Littman confirmaron en San Francisco estos resultados mediante experimentos en los que se combinaron segmentos del CD4 de ratón y humano. Aunque el CD4 de ratón es, a grandes rasgos, similar a la molécula humana, no es reconocido

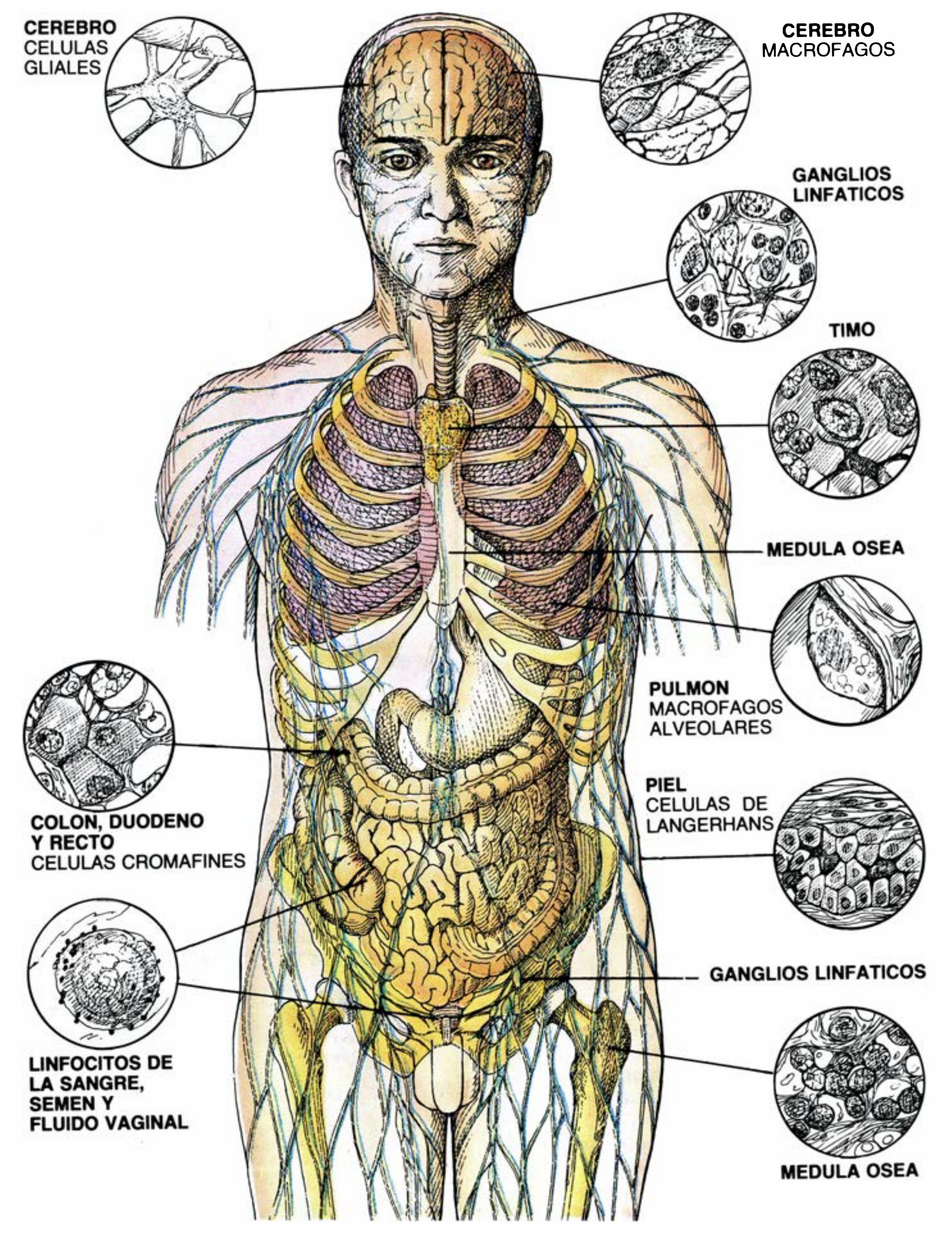


5. MOLECULA DE CD4, de la que sólo conocemos algunos de sus rasgos estructurales. Aunque en su mayor parte queda fuera de la célula, un segmento de la molécula atraviesa la membrana plasmática y termina en una corta cola en el interior celular. Las cuatro zonas de la molécula —V1, V2, V3 y V4— se parecen a las regiones variables de algunas moléculas de inmunoglobulinas (anticuerpos). El sitio al cual se une la molécula gp120 del HIV (*color*) se ubica en la zona más externa. Las regiones sombreadas representan zonas donde están los sitios de unión de algunos anticuerpos monoclonales (anticuerpos que reconocen configuraciones moleculares específicas). El grupo de los anticuerpos monoclonales Leu3a/OKT4a se une en el mismo lugar que el HIV y bloquea, de ese modo, la infección que provoca.

por la gp120 ni por los anticuerpos monoclonales específicos contra el CD4 humano. Las "quimeras" moleculares se traban muy bien con la gp120 si los 100 primeros aminoácidos del extremo amino-terminal de la molécula son humanos, aun cuando el resto de la molécula provenga del ratón. (La molécula de CD4 consta de 433 aminoácidos en total.)

En experimentos más específicos todavía, Andrew Peterson y Brian Seed, de la facultad de medicina de la Universidad de Harvard, provocaron centenares de pequeñas "mutaciones puntuales" en el gen del CD4 humano. ¿Qué descubrieron? Situados cerca de la parte central del segmento inicial de 100 aminoácidos, había unos siete aminoácidos cruciales para el reconocimiento por parte de la gp120 y por los anticuerpos monoclonales que, como Leu3a y OKT4a, bloqueaban la unión de la gp120. El sitio principal del CD4 que la gp120 reconocía corresponde, pues, a una pequeña región de la parte más externa de la molécula de CD4.

Se han sometido también al análisis mutagenético las regiones de la gp120 que son esenciales para la unión. Los equipos de William A. Haseltine, del Instituto Oncológico Dana-Farber, y de Larry Lasky, de la compañía Genentech, han demostrado que, para el reconocimiento y la unión con el CD4, son esenciales tres regiones de la gp120 distintas. Probablemente, cuando la molécula de gp120 se pliega y adopta su conformación nativa tridimensional, esas tres regiones se juntan y forman un bolsillo, que encaja con el sitio de unión del CD4.

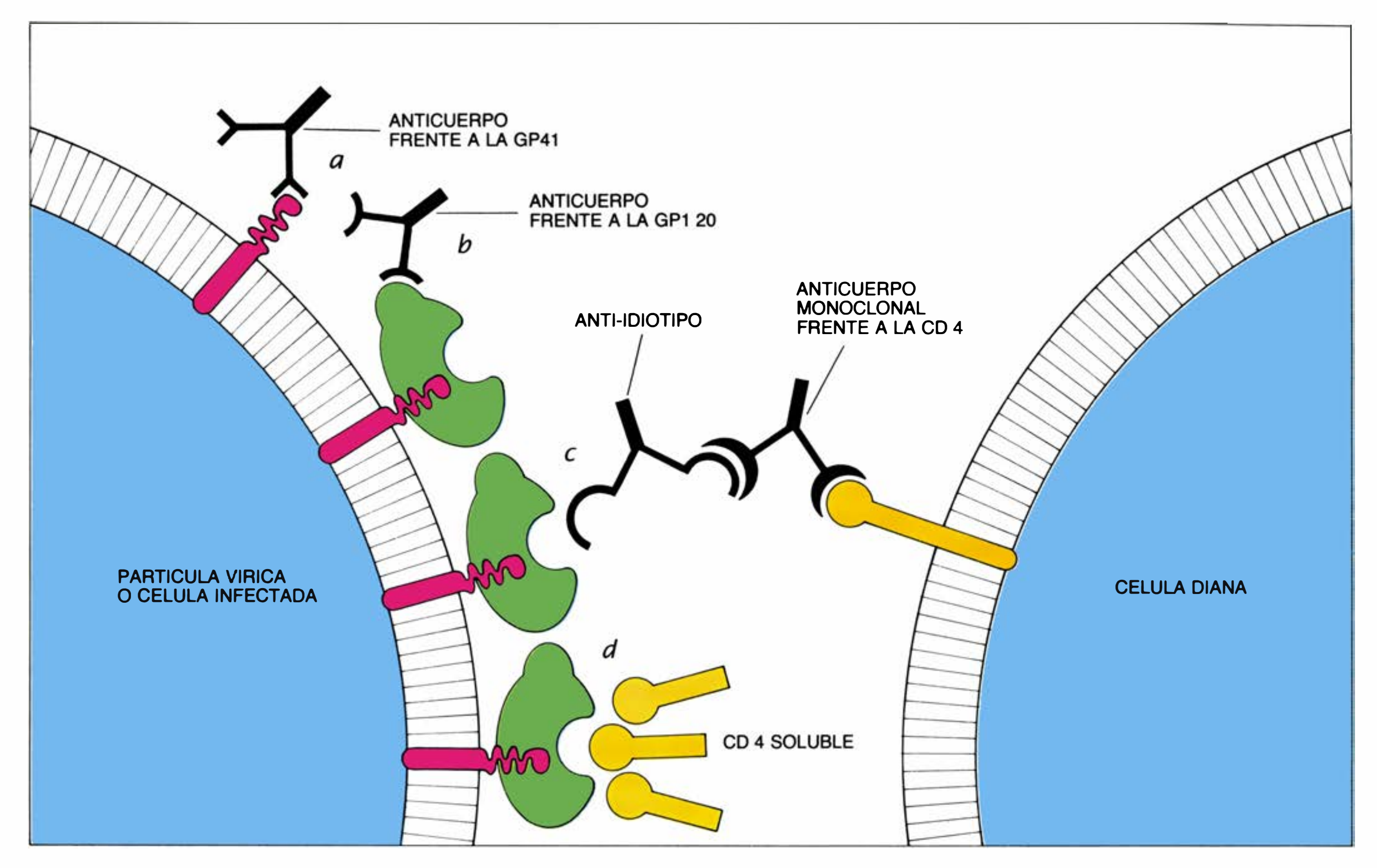


6. DISTRIBUCION DE LOS TEJIDOS del organismo que pueden ser infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Guarda una estrecha relación con la distribución de células portadoras de la molécula de CD4. Con las posibles excepciones de las células gliales del cerebro y las células cromafines del colon, duodeno y recto, todas las células que pueden ser infectadas por ese virus llevan CD4 en su superficie.

El conocimiento de las interacciones que median la unión entre el HIV y las células diana nos descubre varias vías posibles de bloquear la infección vírica. Consistiría una primera en inyectar al sujeto con las moléculas solubles de CD4, constituidas por segmentos de la porción de CD4 que sobresale de la membrana. Varios laboratorios y empresas del sector de la biotecnología han fabricado ya CD4 soluble mediante el recurso a la técnica del ADN recombinante. Dichas moléculas se unen tenazmente a la gp120; una vez que saturan todas las gp120 de la cápside vírica, neutralizan su capacidad infecciosa. Ahora bien, el sitio de unión de la gp120 con el CD4 viene a coincidir en todas las cepas de HIV y SIV; por tanto, el CD4 soluble puede neutralizar cualquier cepa del virus, lo que le convierte en un atractivo candidato para el tratamiento.

Como terapia contra el SIDA, el CD4 soluble presentaría, sin embargo, algunas desventajas. De entrada, debería inyectarse, repetidamente, en grandes dosis. Además, el CD4 soluble podría unirse con las glicoproteínas de clase II del MHC, obstaculizando su normal funcionamiento. Esto agravaría la inmunodeficiencia del SIDA, en vez de curarla. Pero el problema podría salvarse en el caso de que la gp120 y las glicoproteínas de clase II del MHC reconocieran sitios diferentes en el CD4. Cabría, entonces, la posibilidad de sintetizar segmentos de la molécula de CD4 menores, que correspondieran al sitio reconocido por la gp120.

Una segunda manera de aprovechar nuestro conocimiento de la molécula de CD4 sería a través de las moléculas de anticuerpos anti-idiotipo. Varios investigadores, dirigidos por Ronald C. Kennedy y Gordon R. Dreesman, de la Fundación Southwest para la Investigación Biomédica de San Antonio, han inoculado ratones con anticuerpos monoclonales que reconocen la parte del CD4 en donde se une la gp120. Estos anticuerpos monoclonales son, en cierto sentido, "imágenes en negativo" del sitio de unión: se ajustan al sitio de unión del CD4, ciñéndolo como un mitón a una mano. En respuesta a dicha inoculación, el sistema inmunitario del ratón genera anticuerpos que se unen al anticuerpo monoclonal. Algunos de estos nuevos anticuerpos, los llamados anti-idiotipos, encajan exactamente en el sitio de unión del anticuerpo mono-



7. TERAPIAS POTENCIALES CONTRA EL SIDA. Podrían bloquear la unión de la partícula vírica o de una célula infectada con la célula diana. Entre las terapias más sencillas recordemos la que recurre a los anticuerpos que se unen a la gp41 (*a*) o a la gp120 (*b*). Cabría también (*c*) inocular al sujeto con anticuerpos monoclonales que se unen a la molécula de CD4. La presencia de estos anticuerpos podría estimular en el sistema inmunitario del paciente la producción de "anti-idiotipos": un segundo grupo de anticuerpos, que manifestarían alguna semejanza con la molécula de CD4. Los anti-idiotipos podrían unirse a las moléculas de gp120, bloqueándolas e impidiendo su enlace con el CD4 de las células diana. Una posibilidad más (*d*) sería la de inyectar moléculas de "CD4 soluble" (que consisten en la porción de CD4 que queda fuera de la membrana). Este se uniría tenazmente a la gp120, bloqueando la infección.

clonal donde se une el CD4; se trata de nuevas manos que se embuten en el interior del mitón.

En algunos casos, el anti-idiotipo tiene una forma muy similar a la del sitio del CD4 que es reconocido por la gp120. Por consiguiente, tales anti-idiotipos se parecen hasta cierto punto al CD4. Lo mismo que el CD4 soluble, pueden unirse a la gp120 vírica; deberían ser, pues, capaces de neutralizar la potencia infectante del HIV.

Vemos así la posibilidad de utilizar, en los seres humanos, y como una suerte de vacuna, anticuerpos monoclonales anti-CD4. En respuesta a una inyección de anticuerpos monoclonales anti-CD4, el sistema inmunitario podría producir anti-idiotipos, que se unirían con el virus para neutralizarlo. Estos anti-idiotipos protegerían frente a todas las cepas del virus, ya que todas las cepas del HIV reconocen el mismo sitio de la molécula de CD4.

Del efecto neutralizante de dichos anti-idiotipos se han ocupado Dalgleish y, de forma independiente, Sattentau y Beverley, quienes descubrieron que los anticuerpos anti-idiotipo neutralizaban el virus de la inmunodeficiencia humana, aunque de una manera muy leve. Hay varias razones que podrían explicar una neutralización tan débil. La primera, que el anticuerpo anti-idiotipo no encaje muy bien en la proteína gp120. Habida cuenta de que la parte de la molécula de gp120 que reconoce al CD4 se localiza probablemente en un bolsillo o una hendidura interior de la molécula, podría ocurrir que los anticuerpos, moléculas bastante grandes, encontraran difícil acceder hasta aquélla: esa sería una segunda razón. La tercera, que los anti-idiotipos no neutralicen en absoluto el HIV y, en cambio, estimulen la actividad del sistema inmunitario para producir otra serie de anticuerpos, que tuvieran la afinidad opuesta: anti-anti-idiotipos, que podrían bloquear al receptor CD4, igual que lo hace el anticuerpo original.

La infección por el HIV desencadena en las personas una respuesta inmunitaria impresionante. En ella se producen anticuerpos contra todas las proteínas víricas; sus sistemas inmunitarios activan los distintos tipos de células macrofágicas y asesinas que intervienen en cualquier otra respuesta inmune. Pero, una vez que la infección ha tenido lugar, estas respuestas no parecen detener el progreso de la enfermedad. Tal vez nuestro conocimiento, cada vez mayor, de la cápside vírica y de la proteína celular con la cual se une aporte nuevas perspectivas que nos ayuden a domeñar el virus.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

THE CD4 (T4) ANTIGEN IS AN ESSENTIAL COMPONENT OF THE RECEPTOR FOR THE AIDS RETROVIRUS. Angus G. Dalgleish, Peter C. L. Beverley, Paul R. Clapham, Dorothy H. Crawford, Melvyn F. Greaves y Robin A. Weiss en *Nature*, vol. 312, n.º 5996, págs. 763-767; 20-27 de diciembre de 1984.

THE T4 GENE ENCODES THE AIDS VIRUS RECEPTOR AND IS EXPRESSED IN THE IMMUNE SYSTEM AND THE BRAIN. Paul Jay Maddon, Angus G. Dalgleish, J. Steven McDougal, Paul R. Clapham, Robin A. Weiss y Richard Axel en *Cell*, vol. 47, n.º 3, págs. 333-348; 7 de noviembr de 1986.

GENETIC ANALYSIS OF MONOCLONAL ANTIBODY AND HIV BINDING SITES ON THE HUMAN LYMPHOCYTE ANTIGEN CD4. Andrew Peterson y Brian Seed en *Cell*, vol. 54, n.º 1, págs. 65-72; 1 de julio de 1988.

Terapias del SIDA

Un fármaco —la AZT— se receta ya para su uso clínico. Los nuevos conocimientos sobre el HIV han hecho posible diseñar drogas que interrumpen fases específicas del ciclo de vida del virus

Robert Yarchoan, Hiroaki Mitsuya y Samuel Broder

Retrocedamos a 1984, cuando se demostró de una forma inequívoca que el SIDA era una enfermedad causada por el virus de la inmunodeficiencia humana: HIV. Muchos investigadores y clínicos manifestaron entonces sus dudas de que, algún día, se descubriese un fármaco capaz de atacar eficazmente el virus. Sus temores no carecían de fundamento. Los esfuerzos acometidos antaño por lograr fármacos antivíricos apenas si obtuvieron un puñado de agentes útiles. Había más. Los retrovirus del tipo HIV constituyen un blanco hábilmente esquivo: estos virus se integran en el genoma de las células somáticas; una vez allí permanecen en estado latente y al abrigo de cualquier posible detección durante largos períodos de tiempo.

En el caso particular del HIV el problema se agudiza ante la capacidad que posee el virus de infectar distintos tejidos y células del cuerpo humano. De manera especial, el virus puede agazaparse en las células del sistema nervioso central, bajo el amparo protector de la barrera hematoencefálica, estructura ésta que muchos fármacos no pueden atravesar. En el supuesto de que ciertos fármacos superasen esa barrera, las células del cerebro dañadas por el virus nunca sanarían. Asimismo, las enfermedades secundarias que concurren asociadas con el SIDA (citemos el sarcoma de Kaposi, linfomas agresivos y ciertas infecciones oportunísticas) pueden agravarse y complicarse, de suerte tal que resulte muy difícil su sanación. La complejidad del virus de la inmunodeficiencia humana, sumada a la naturaleza devastadora de la propia enfermedad, movió a muchos investigadores a considerar el SIDA un reto especial que entrañaba, quizás, un problema insuperable.

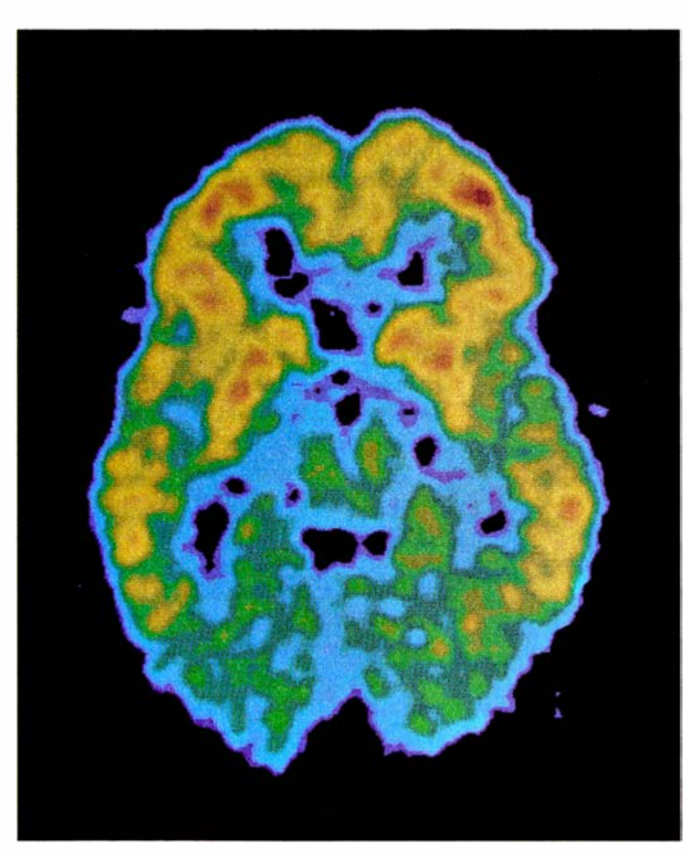
Pero ese pronóstico sombrío mudó a mejor en un tiempo brevísimo. En nuestro laboratorio del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) acometimos la revisión crítica de las sustancias antivíricas retiradas del mercado; salvamos del ostracismo a una, la azidotimidina (AZT), que ha demostrado ya prolongar la vida de ciertos pacientes de SIDA. En los últimos cuatro años los investigadores han llegado a conocer el ciclo de vida del virus del SIDA mejor que el de cualquier otro tipo de virus. De la mano de ese conocimiento nos hemos visto capacitados para diseñar, de un modo racional, las terapéuticas farmacológicas dirigidas a etapas específicas durante las cuales el virus resultaría quizá vulnerable. Es de esperar que tales fármacos ejerzan en el futuro un efecto poderoso sobre la enfermedad.

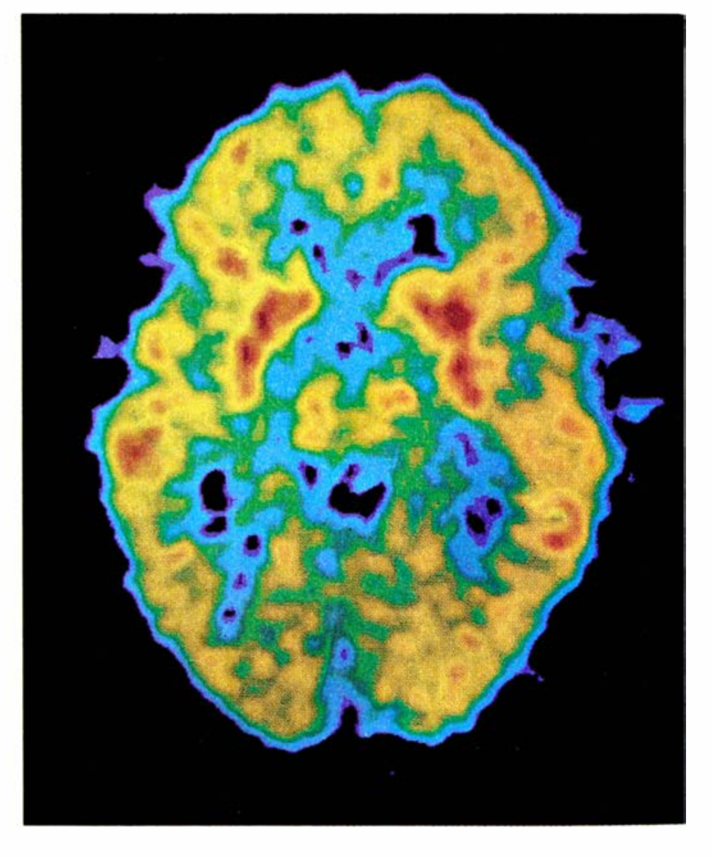
Cualquier tipo de elemento terapéutico que se fabrique contra un proceso infeccioso causado por un patógeno (sea éste un virus, bacteria, hongo o protozoo) debería matar el agente patógeno o impedir al menos su multiplicación. Y ello, cumplirse sin dañar al huésped infectado. Esos fármacos suelen ejercer su misión destrozando una vía metabólica que sea exclusiva del patógeno. En el caso de una bacteria, la acción no reviste gran dificultad porque la estructura y metabolismo de las células bacterianas difieren, en bastantes aspectos, de la estructura y metabolismo de las células de los mamíferos. La penicilina, por ejemplo, se opone a la síntesis de las paredes bacterianas; ahora bien, las células de los mamíferos carecen de paredes celulares y, por consiguiente, no se verán afectadas por el fármaco.

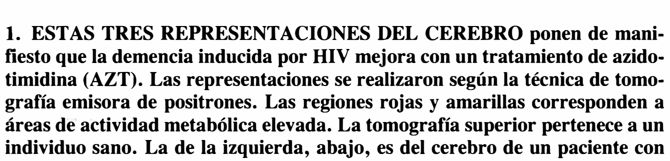
Los virus presentan un problema de mayores proporciones. Constan de material genético (ARN en el caso del virus del SIDA) encerrado dentro de una envoltura de glucoproteínas y lípidos. No pueden replicarse por sí solos. Infectan células de otro organismo y dirigen la maquinaria genética, de las células que le dan abrigo, hacia su propia reproducción. Cuando los virus se hallan así en activa replicación, no resulta tarea fácil distinguir entre las proteínas del virus que interactúan con la célula y las proteínas de la célula huésped. Estas células hospedantes se hallan íntimamente involucradas en distintas etapas del ciclo vital del virus, lo que dificulta todavía más la búsqueda de agentes que inhiban selectivamente la replicación del virus procurando dañar la célula huésped lo menos posible.

Pero es cierto que no hay fármaco —ni siquiera la penicilina— que esté exento por completo de efectos colaterales y toxicidad. Siempre se ha de ponderar el equilibrio entre el daño al patógeno y el daño al huésped. Aspecto esencial de cualquier fármaco en potencia es su "índice terapéutico": la razón de dosis tóxica a dosis eficaz. Los fármacos que se recetan para curar enfermedades no graves deben poseer un índice terapéutico alto. Para una enfer-

ROBERT YARCHOAN, HIROAKI MITSUYA y SAMUEL BRODER son investigadores adscritos al programa de oncología clínica que se desarrolla en el Instituto Nacional del Cáncer (NCI). En 1984 comenzaron a estudiar las posibles terapéuticas contra la infección causada por retrovirus del SIDA. Yarchoan se doctoró en medicina en la Universidad de Pennsylvania en 1975. Se integró en el NCI en 1978, donde se especializó en inmunología vírica para abordar, más tarde, el campo del SIDA. Mitsuya recibió el doctorado en 1975. En 1982 entró en el NCI, donde desarrolló el sistema y método utilizados para descubrir la actividad antivírica ejercida por los didesoxinucleósidos. Broder es el jefe de programa. En 1970, la Universidad de Michigan le concedió el doctorado en medicina. Pasó a formar parte del NCI en 1972. Fue uno de los investigadores pioneros que identificaron los fármacos antivíricos, que no tardaron en pasar del tubo de ensayo a los pacientes sidosos.



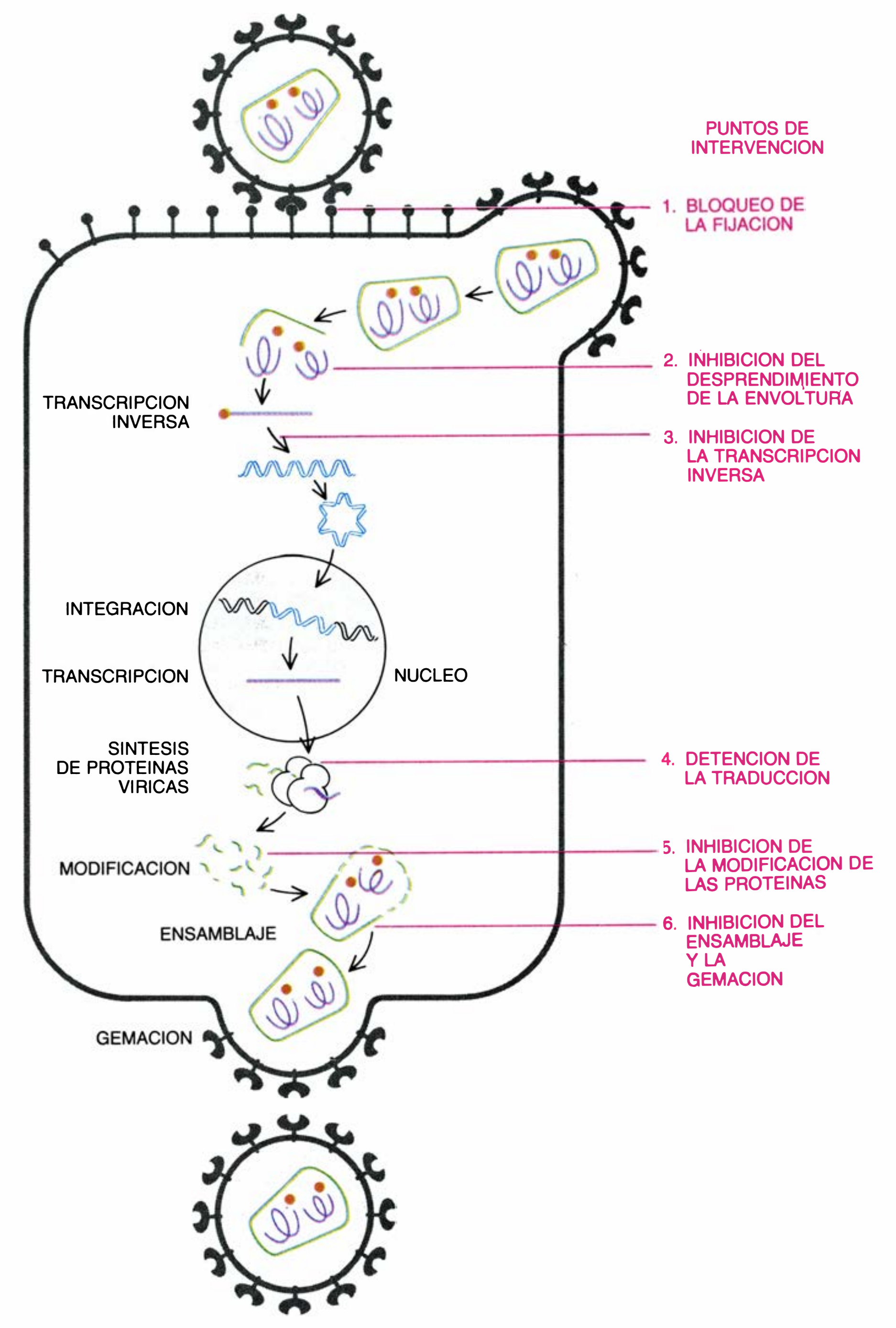




1. ESTAS TRES REPRESENTACIONES DEL CEREBRO ponen de manifiesto que la demencia inducida por HIV mejora con un tratamiento de azidotimidina (AZT). Las representaciones se realizaron según la técnica de tomografía emisora de positrones. Las regiones rojas y amarillas corresponden a áreas de actividad metabólica elevada. La tomografía superior pertenece a un individuo sano. La de la izquierda, abajo, es del cerebro de un paciente con demencia causada por infección vírica; muestra una actividad bastante amortiguada en diversas regiones cerebrales. La tomografía de la derecha, abajo, pertenece al mismo paciente después del tratamiento con AZT. La actividad metabólica se aproxima a niveles normales. La función intelectual del paciente también mejora. Steven M. Larson, Gary Berg y Arturo Brunetti, del Hospital Clínico del Instituto Nacional de la Salud, realizaron las tres tomografías.

medad que amenaza la vida como el SIDA, podrán aceptarse drogas con un índice terapéutico bajo, al menos al principio.

Tras esta introducción, el lector apreciará mejor algunas de las consideraciones que se entretejen en la búsqueda de terapéuticas del SIDA. En el verano de 1984 dos de nosotros (Mitsuya y Broder) recibimos muestras del virus del SIDA, remitidas por el grupo de Robert C. Gallo. Nos pusimos manos a la obra: a ensayar con distintas sustancias por si ofrecían actividad contra el HIV. Algunas sustancias de ésas habían demostrado con anterioridad su eficacia contra retrovirus del ratón, según expusieron Wolfram Ostertag, del Instituto Max Planck de Medicina Experimental en Göttingen, Philip Furmanski, de la Fundación Oncológica Michigan, Joel A. Huberman, de la Roswell Park Memorial Institution, y Eric De Clercq, del Instituto Rega de Lovaina. Ese trabajo había languidecido en relativa oscuridad durante años, porque no se había identificado todavía ningún retrovirus patógeno para el hombre; y, en cualquier caso, mucha gente daba por sentado que las infecciones causadas por retrovirus carecían, por su propia índole, de cura terapéutica. La búsqueda urgente de una droga activa contra el SIDA revivió nuestro interés por ese trabajo pionero. En las postrimerías de la primavera de 1985, de los 300 fármacos ensayados 15 habían demostrado ser capaces de detener la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana en el tubo de ensayo.

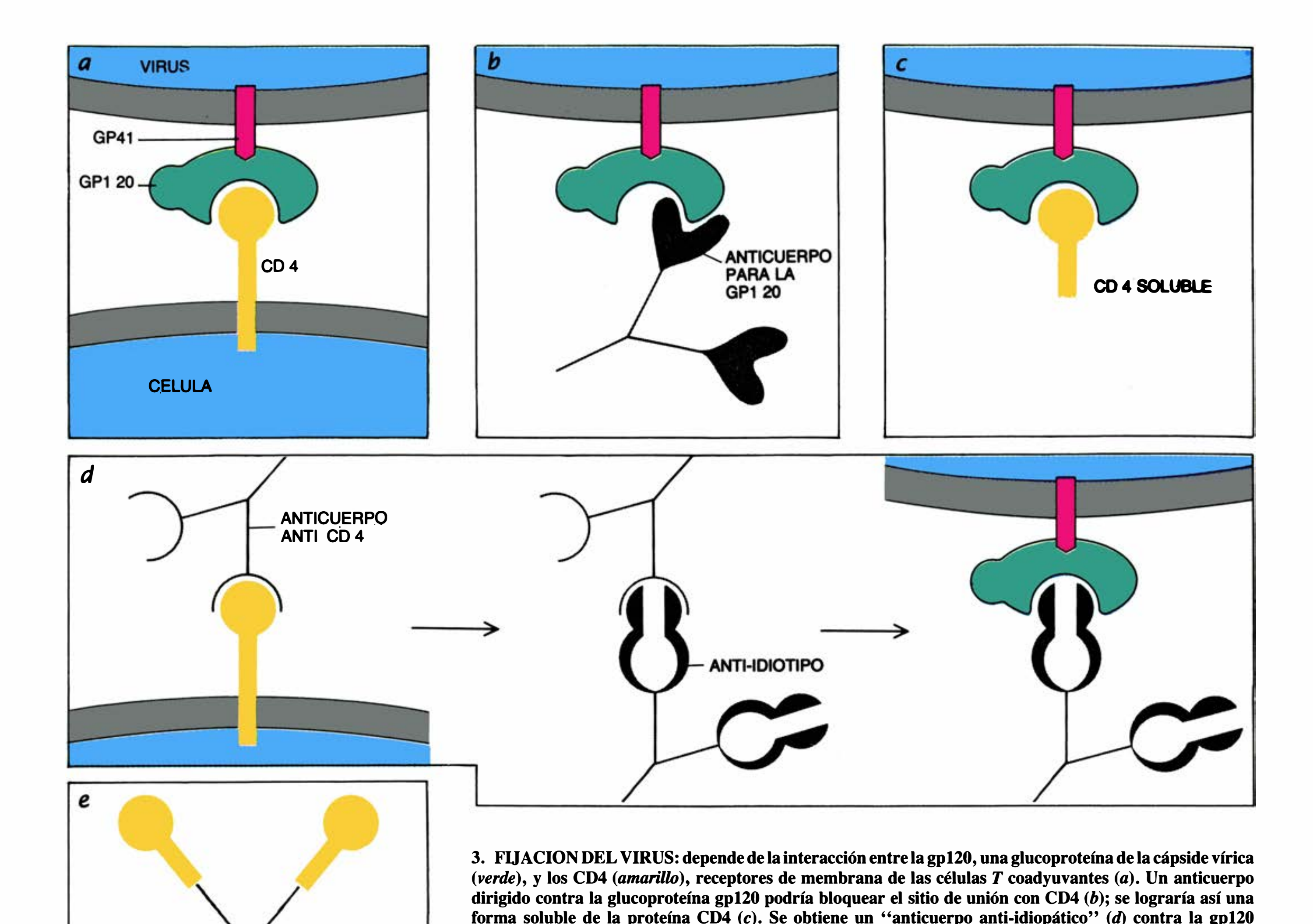


2. CICLO DE VIDA DEL VIRUS HIV: deja expuestos muchos puntos a un posible ataque con drogas. Así, hay anticuerpos que bloquean el engarce de la glucoproteína gp120 de la cápside vírica con los receptores CD4 de la membrana plasmática de las células *T* coadyuvantes (*1*). Otros fármacos impiden que el ARN vírico y la transcriptasa inversa escapen de la envoltura proteica (*2*). Fármacos tales como la AZT y otros didesoxinucleótidos evitan la transcripción inversa de ARN vírico hacia ADN vírico (*3*). Posteriormente, los oligonucleótidos "antisentido" podrían bloquear la traducción de ARNm en proteínas víricas (*4*). Antes de que puedan reunirse, las proteínas víricas deben modificarse; ciertos fármacos podrían impedir la escisión de proteínas o la adición de grupos glucídicos (*5*), entre otros procesos. Por último, los interferones y otras sustancias antivíricas evitarían la formación de partículas y su escapada, por gemación, de la célula (*6*).

Uno de éstos era la 3′-azido-2′, 3′ didesoxitimidina: AZT. (Se le conoce también por azidotimidina o zidovudina.) Nos aprestamos con ahínco para convertir la AZT en fármaco indicado para la terapéutica del SIDA. El primer paciente recibió la droga el 3 de julio de 1985. Al final de aquel año nuestro grupo, en colaboración con otros de la Universidad de Duke y de los laboratorios Wellcome en Durham, podíamos afirmar que la AZT mostrábase activa en algunos pacientes infectados por HIV. En septiembre de 1986, estudios clínicos realizados en 12 hospitales norteamericanos manifestaban que la AZT dilataba el período de supervivencia de los sidosos y mejoraba su calidad de vida. Por primera vez, un fármaco había demostrado ejercer un efecto positivo contra una infección patógena por retrovirus. Estamos ahora asistiendo a un empeño general e intenso por hallar nuevos fármacos para el tratamiento del SIDA.

El conocimiento del mecanismo de operación de esos agentes exige saber primero cuál sea la estructura y el ciclo replicativo del virus del SIDA. En el caso del HIV y otros retrovirus, la información genética discurre hacia atrás, avanza en sentido inverso o "retro": del ARN al ADN; el sentido normal del proceso, para otros organismos, es la de ADN a ARN. Los retrovirus consiguen esa proeza gracias a la intervención de una enzima especial, la transcriptasa inversa o retrotranscriptasa toma ésta el ARN y lo usa de molde de donde insertar la hebra correspondiente de ADN.

La replicación del HIV, un proceso complicado, consta de múltiples fases. La cápside glucoproteínica del virus se



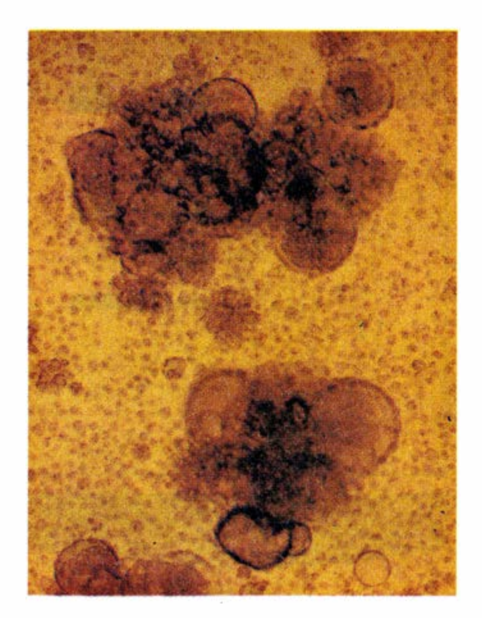
3. FIJACION DEL VIRUS: depende de la interacción entre la gp120, una glucoproteína de la cápside vírica (*verde*), y los CD4 (*amarillo*), receptores de membrana de las células *T* coadyuvantes (*a*). Un anticuerpo dirigido contra la glucoproteína gp120 podría bloquear el sitio de unión con CD4 (*b*); se lograría así una forma soluble de la proteína CD4 (*c*). Se obtiene un "anticuerpo anti-idiopático" (*d*) contra la gp120 tomando un anticuerpo monoclonal contra CD4 y formando un anticuerpo contra el mismo. La molécula "quimérica" (*e*) podría resultar más estable que la CD4 soluble; aquélla combina los sitios de engarce de la gp120, en la molécula del receptor CD4, con la región constante de una molécula de inmunoglobulina.

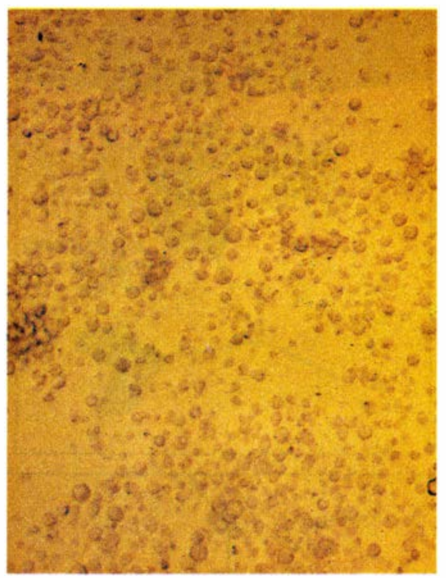
fija en la membrana de la célula huésped y se funde con ella; deja así que el ARN vírico invada, en compañía de la transcriptasa inversa, el citoplasma celular. En esta nueva situación, la transcriptasa inversa sintetiza el ADN a partir del ARN; este ADN se introduce posteriormente en los cromosomas de la célula huésped. Más tarde, ese ADN provírico puede volver a transcribirse en ARN, que la maquinaria productora de proteínas de la célula traduce en proteínas víricas. Estas proteínas se ensamblan y dan acabamiento a las partículas de virus, que emergen de la célula huésped para infectar así otras nuevas. Resulta, pues, evidente que el complejo ciclo de vida del HIV facilita que el virus infecte las células del sistema inmunitario y pueda escaparse de las mismas. Desde el punto de vista terapéutico, esa complejidad tiene doble cara: durante su ciclo de vida, el virus de la inmunodeficiencia ofrece varios blancos al ataque de los agentes antivíricos.

La primera etapa durante la cual puede actuar un fármaco antivírico es en la fijación del virus a la célula. El HIV tiene una cápside de glucoproteína denominada gp120, que establece un enlace tenaz con CD4 (o *T*4), otra glucoproteína que se halla en la superficie de ciertas células del cuerpo humano. La CD4 abunda sobre todo en la superficie de cierto tipo de glóbulos blancos de la sangre: las células *T* coadyuvantes, que son, además, objetivos prioritarios de la infección del HIV. La merma gradual de tales células constituye, en efecto, un sello característico del SIDA. Suelen ser éstas reguladoras iniciales de los sistemas de defensa inmunológica. Si no se posee suficiente cantidad de esas células *T* coadyuvantes con capacidad funcional, los individuos infectados se hallan más expuestos a sufrir infecciones oportunísticas y procesos de índole maligna.

Las células *T* coadyuvantes infectadas por HIV bajan su rendimiento, si es que no las ha matado. Además, los ensayos in vitro han demostrado que unas pocas células infectadas pueden matar múltiples más sin infectar, a través de la formación de un sincitio, proceso que origina la fusión de una célula infectada con células sanas. Jeffrey D. Lifson y Edgar G. Engleman, de la Universidad de Stanford, y William A. Halsetine y sus colegas, del Instituto Oncológico Dana-Farber, descubrieron que los sincitios se inician cuando la gp120 de las partículas víricas que se hallan en la superficie de las células infectadas se engarzan en la CD4 de las células sanas. El fármaco que se oponga a esta unión puede, amén de interrumpir el ciclo de vida del virus, bloquear la formación del sincitio.

Podemos abordar, desde distintos flancos, la inhibición inicial de la fijación del HIV en la célula. Una primera aproximación sería desarrollar un anticuerpo que se adhiriese en una parte crítica de la cápside vírica, de suerte que neutralizase la capacidad que la gp120 goza de unirse a la CD4. Un anticuerpo de ese tenor podría ir ligado a una toxina; se uniría, pues, y des-





4. LOS SINCITIOS son estructuras multinucleares que se forman cuando las células infectadas por HIV se fusionan con células sin infectar, como se aprecia en esta micrografía de contraste de fases (*izquierda*). Se crean los sincitios porque la glucoproteína de la cápside vírica situada en la superficie de la célula infectada se enlaza con moléculas de CD4 de otras células. El sulfato de dextrano, que podría inhibir la unión del virus, evita la formación de sincitios en un cultivo mixto donde hay células infectadas y sin infectar (*derecha*).

truiría células infectadas, macrófagos por ejemplo, que alojan el virus y producen proteínas del HIV. Cabe pensar también en anticuerpos contra la CD4, pero aquí se corre el riesgo de que los anticuerpos ataquen células sanas del sistema inmune del cuerpo humano. De ahí que el grueso de la investigación se concentre en la producción de anticuerpos contra la gp120.

Existen dificultades en la creación de anticuerpos eficaces que neutralicen la glucoproteína gp120. No todos los anticuerpos contra ésta bloquearán el sitio de fijación crítico de CD4. Además, los pacientes que producen anticuerpos neutralizantes (por lo común sólo a bajas concentraciones) en respuesta natural contra la infección de HIV pueden desarrollar el SIDA. ¿A qué se debe esto? Nadie lo sabe con certeza, pero podría ser que el HIV posea un alto porcentaje de mutación. Algunas variantes podrían haber alterado la glucoproteína de la cápside y ésta no fuera neutralizada por los anticuerpos. Cabe también que las cadenas de los azúcares de la glucoproteína de la cápside sean similares a las cadenas de la superficie de las células humanas, y así la cápside carezca de suficientes sitios exclusivos donde un anticuerpo pueda fijarse. Una tercera razón para explicar el desarrollo del SIDA en esas circunstancias sería que el sitio de fijación se halle en una hendidura de la glucoproteína de la cápside y lo convierta en zona casi inaccesible. Podemos pensar, por último, que los sitios cruciales se quedan expuestos sólo durante el momento de enlace y permanecen ocultos para el sistema inmunológico la mayor parte del tiempo.

Con el fin de vencer estas dificultades, los investigadores han ensayado distintas líneas. La primera, desarrollar un anticuerpo monoclonal mediante la identificación de un anticuerpo que se engarce en un sitio crítico, clonarlo luego y dejarlo crecer en el tubo de ensayo. Con este método, Shuzo Matshushita y sus colaboradores de la Universidad de Kumamoto obtuvieron recientemente un anticuerpo neutralizante contra la gp120; lo llamaron 0,5-β. Este anticuerpo neutraliza algunas cepas del HIV, pero no todas. Un enfoque similar podría producir en el futuro anticuerpos contra un espectro más amplio de cepas.

Un segundo enfoque pretende obtener un "anticuerpo anti-idiotípico": un anticuerpo contra un anticuerpo dirigido contra CD4. Se trata de lo siguiente: un anticuerpo monoclonal contra la glucoproteína CD4 podría remedar el sitio de fijación de gp120 al CD4 y, por tanto, un anticuerpo (el anti-idiotipo) confeccionado contra este anticuerpo antiCD4 (el idiotipo) podría engarzarse, a su vez, en la gp120. La idea general del proceso se asemeja al camino seguido para obtener un negativo de una fotografía negativa para producir después un positivo. Para investigar esa posibilidad, dos grupos, dirigido uno por Ronald C. Kennedy, de la Fundación Southwest para la Investigación Bioquímica, y el otro por Peter C. L. Beverly, del Colegio Universitario de Londres, utilizaron varios anticuerpos CD4 cuya capacidad inhibidora de la fijación del HIV se conocía y produjeron varios anticuerpos monoclonales contra los mismos. Ambos grupos observaron que algunos de estos anticuerpos anti-idiotipo se engarzaban en el HIV *in vitro* y lo neutralizaban.

Otra manera de abordar el problema es a través de la creación de una forma de CD4 libre y flotante, o forma soluble, que pueda fijarse al HIV, monopolizando así los sitios de engarce CD4 y evitando la unión con esta glucoproteína superficial de las células *T* coadyuvantes. Mediante el método del ADN recombinante, cinco grupos han obtenido recientemente CD4 soluble. Participaron investigadores del Genetech Inc., Biogen N.V., Universidad de Columbia, Smith Kline and French Laboratories, Instituto Oncológico Dana-Farber e Instituto de Inmunología de Basilea. Estas moléculas se adherían en los sitios de fijación del CD4 en la cápside del HIV e impedían así que el virus infectara las células *T*. Resultará difícil que el virus se transforme, por mutación, y pierda su afinidad por la molécula CD4 reteniendo al mismo tiempo su capacidad infectiva de las células *T*. En nuestros planes inmediatos está el de empezar a ensayar con una sustancia de ese tenor (denominada rCD4) en pacientes afectos de SIDA.

El futuro podría permitirnos la fabricación de moléculas "quiméricas", tomando los sitios de fijación del CD4 con el virus HIV y empalmándolos en la parte constante de una molécula de inmunoglobulina humana (anticuerpo). Existen varias posibles ventajas para tales "anticuerpos de aduanas". Creemos que ciertas partes de la cadena pesada de la molécula de inmunoglobulina podrían ser aptas para activar otras partes del sistema inmunológico y de esta forma destruir el virus. La molécula quimérica imitaría a la policía y su equipo de sabuesos: el CD4 olfatearía el virus y la inmunoglobulina alertaría a las patrullas. Y lo que es más importante: la molécula quimérica puede permanecer en la circulación durante un período de tiempo mayor que el solitario CD4 soluble, debido a que ciertas inmunoglobulinas tienen una vida media larga en el torrente sanguíneo. Este enfoque del problema no se ha ensayado todavía con humanos, si bien la semejanza estructural entre el CD4 y las inmunoglobulinas (el CD4 pertenece a las inmunoglobulinas de la familia "supergén") nos anima en la esperanza de que tales quimeras conserven propiedades funcionales de ambas moléculas.

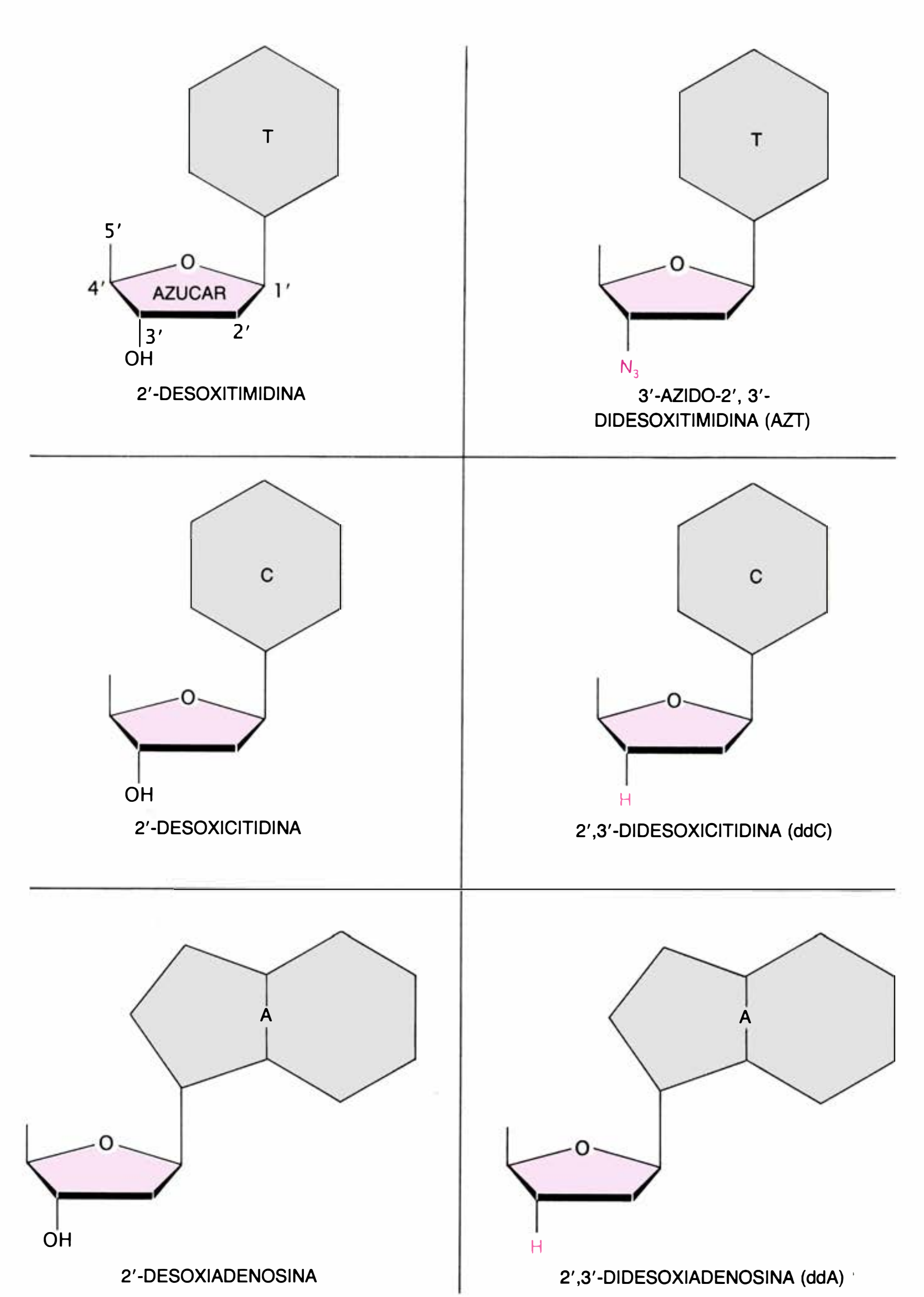
Los planteamientos descritos hasta ahora se ocupan de moléculas biológicas complejas que se engarzan en la glucoproteína de la cápside vírica. Pero hay otras moléculas que pueden también realizar esa maniobra de "engaño". Se ha demostrado que ciertas moléculas de cadena larga, sulfatadas y cargadas negativamente inhiben la replicación del HIV. Un prototipo es el sulfato de dextrano. Se trata de una molécula con un peso molecular comprendido entre 7000 y 8000 dalton que impiden la replicación del HIV *in vitro*, según acaban de comprobar Ryuji Ueno y Sachiko Kuno, de la Ueno Fine Chemicals Industry, Ltd., Masahiko Ito, de la facultad de medicina de Fukoshima, y dos de nosotros (Mitsuya y Broder) en el NCI. Nuestro grupo descubrió que una forma de cumplir este compuesto su efecto sería mediante el bloqueo de la fijación del virus. Se observó, asimismo, que el sulfato de dextrano inhibía la formación de sincitio *in vitro*, lo que era de esperar en una molécula que bloqueaba los sitios de unión del virus.

Los sulfatos de dextrano se emplearon algún tiempo como sustitutivos del plasma y también como fármacos anticoagulantes y rebajadores del nivel de colesterol. Este historial clínico de la droga sugiere (aunque no lo demuestra) que la toxicidad de la forma anti-HIV del sulfato de dextrano podría ser relativa. Pero queda por ver si pueden obtenerse dosis suficientes para inhibir el HIV administrando el fármaco por vía oral, o si será eficaz en el tratamiento del SIDA. Tampoco sabemos todavía si el fármaco interaccionará con otras drogas en los pacientes. Donald I. Abrams está estudiando el comportamiento del sulfato de dextrano en pacientes del Hospital General de San Francisco.

Una vez que el virus se ha prendido en la célula, se funde con la membrana celular y libera su interior en el citoplasma. Se desprende parcialmente del revestimiento proteico interno para dejar expuesto el ARN vírico. Los anticuerpos podrían neutralizar la gp41, la glucoproteína de la cápside que media en la fusión, al objeto de impedir que ésta se produzca. Los fármacos antivíricos podrían salir al paso de ese proceso de desprendimiento.

El objetivo que ha recibido, sin embargo, mayor atención es la etapa siguiente de replicación vírica: la síntesis de ADN vírico merced a la intervención de la transcriptasa inversa. La estrategia resulta muy sugestiva porque se propone atacar un paso metabólico que es exclusivo de los retrovirus. En los primeros momentos de nuestro trabajo encaminado a descubrir un agente anti-retrovírico, hicimos también de éste nuestro objetivo primordial. En particular, concentramos nuestra atención en los didesoxinucleósidos, compuestos que pertenecían a una familia de inhibidores de la transcriptasa inversa. Se trata de unos análogos de los nucleósidos, moléculas que guardan una estrecha semejanza con los nucleótidos que constituyen las unidades estructurales del ADN y ARN: las pirimidinas (timidina, uridina y citidina) y las purinas (adenosina y guanosina).

Entre esos compuestos se numera la 3′-azido-2′, 3′ didesoxitimidina, la AZT antes mencionada. Esta había sido sintetizada en 1964 por Jerome P. Horwitz, de la Fundación Oncológica Michigan, como fármaco potencialmente anticanceroso. (Pero no prosperó, aunque la Burroughs Wellcome continuó fabricándola.) En febrero de 1985, nuestro laboratorio demostró que era un potente inhibidor del HIV en los cultivos de células *T* a concentraciones comprendidas entre uno y cinco micromolar (entre 0,25 y 1,25 microgramos por milímetro). Sin embargo, el compuesto no resultaba especialmente tó-



5. DIDESOXINUCLEOSIDOS ANALOGOS (*derecha*). Han demostrado ser potentes fármacos contra el virus HIV en virtud de su parecido con los desoxinucleósidos (*izquierda*), las unidades estructurales del ADN. Ambos tipos constan de una base —aquí timina (*T*), citosina (*C*) o adenina (*A*)— unida a una pentosa. Un grupo hidroxilo (OH) del anillo glucídico forma un enlace que liga un nucleótido con otro de la cadena de ADN. En los análogos, se sustituye el grupo hidroxilo por un grupo incapaz de formar dicha unión.

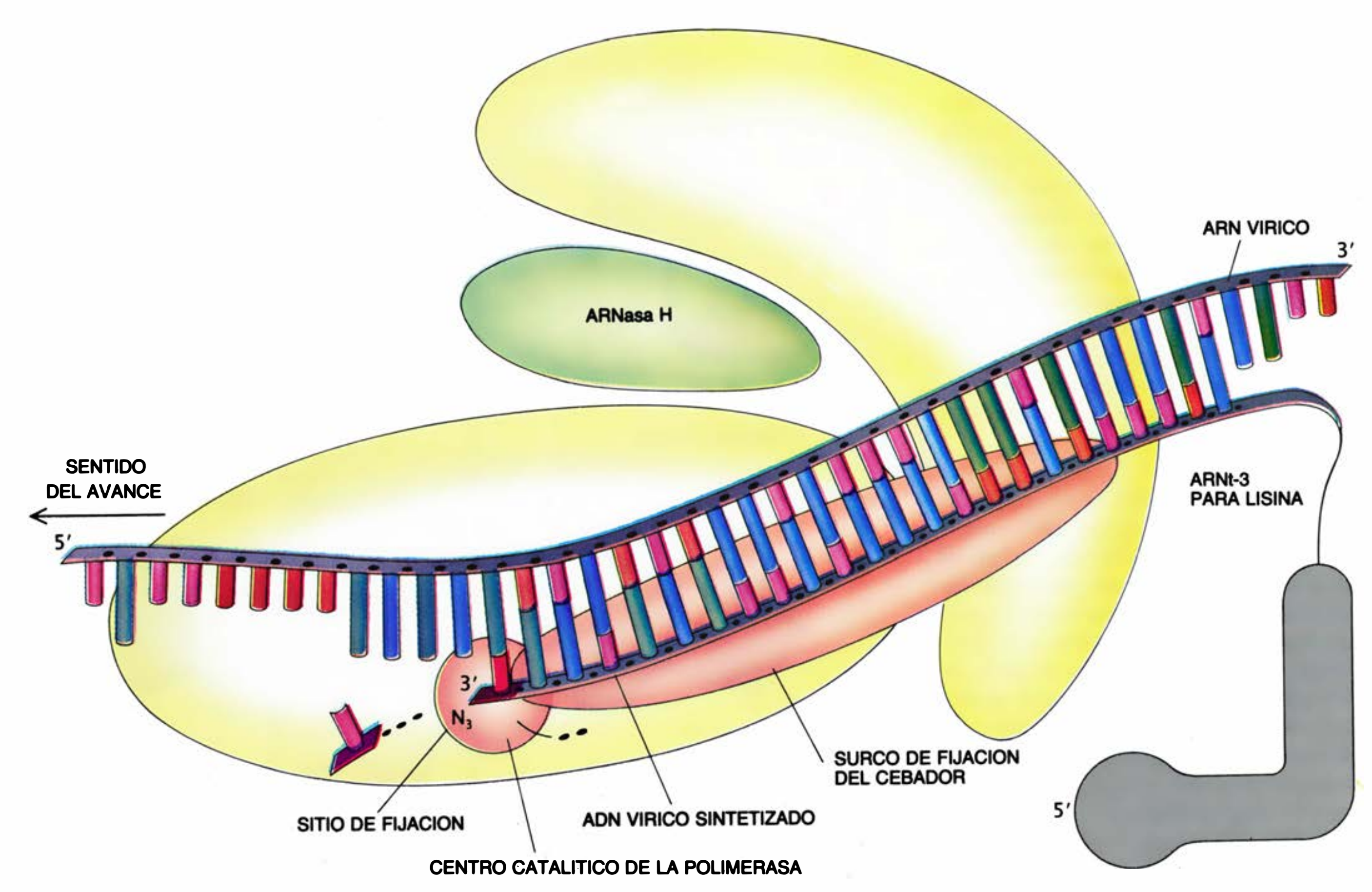
xico para las células *T* en concentraciones inferiores a 20 o 50 micromolar. Poco tiempo después de esta investigación, la AZT se demostró eficaz en pacientes sidosos administrada a concentraciones comprendidas entre uno y cinco micromolar, la cantidad que habíamos predicho, en un principio, en nuestro ensayo con células *T*.

¿De qué modo consigue la AZT proteger las células *T* contra el virus de la inmunodeficiencia? La clave yace en su semejanza con el nucleósido timidina. En la célula, las enzimas agregan grupos fosfato (durante el proceso de fosforilación) y transforman la AZT en trifosfato de AZT, que es la forma activa del fármaco. (El trifosfato de AZT no puede administrarse directamente porque las células no lo absorberían.) El trifosfato de AZT constituye un análogo del trifosfato de timidina, una de las unidades estructurales del ADN; según parece, inhibe la producción de ADN vírico mediante dos mecanismos por lo menos: a través de la inhibición competitiva y por acabamiento de la cadena.

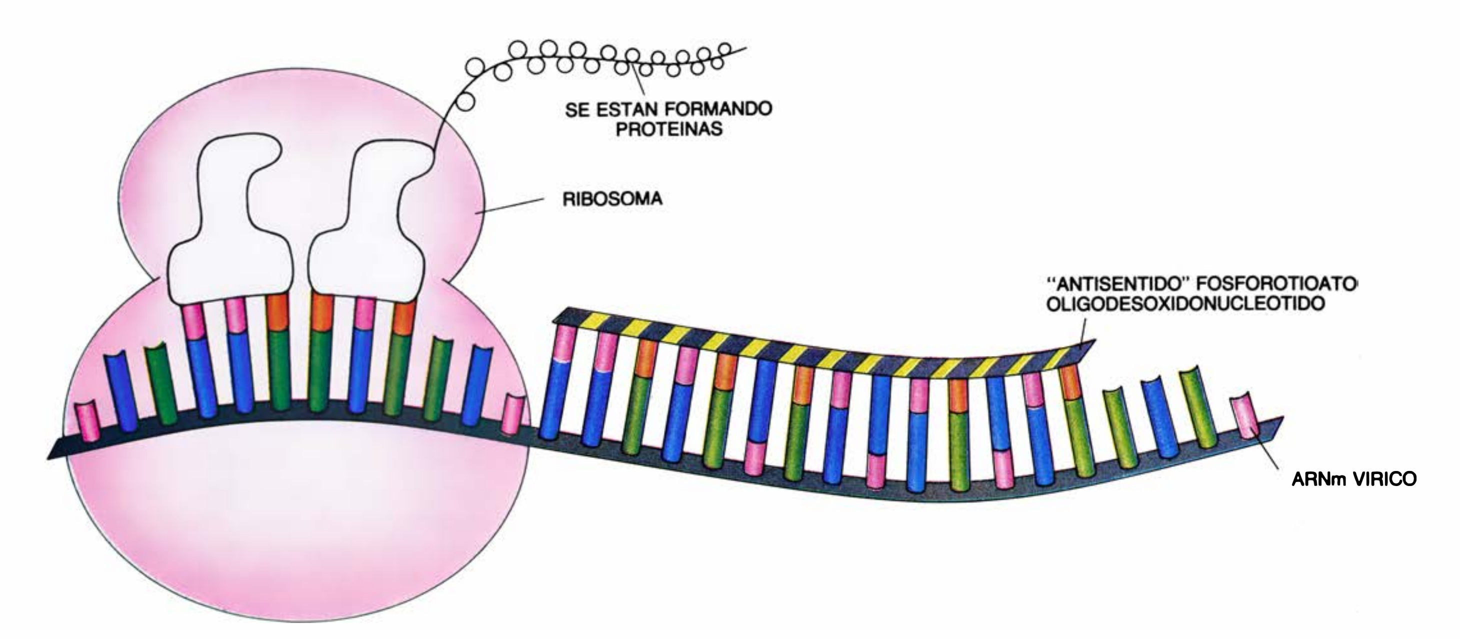
En el mecanismo de inhibición competitiva, el trifosfato de AZT se engarza en un punto de la transcriptasa inversa que suele estar reservado para la unión con los trifosfatos nucleósidos fisiológicos. En el mecanismo de acabamiento de la cadena, la transcriptasa inversa se "confunde" e incorpora, en la cadena en crecimiento de ADN vírico, el trifosfato de AZT en vez de insertar el trifosfato de timidina normal. Cuando la enzima trata de agregar el siguiente eslabón es rechazada, porque el trifosfato de AZT carece del grupo hidroxilo (OH) que se necesita para forjar el enlace químico en el nuevo peldaño. Como el virus no puede reparar el error, se detiene la síntesis de ADN vírico.

Otros didesoxinucleósidos, activos también contra el virus, se valen, tal parece, de esos mismos mecanismos. Todos estos compuestos manifiestan su eficacia ante distintos retrovirus (para ser exactos, ante cada uno de los ensayados hasta ahora), aunque sólo si se hallan en forma de trifosfato. Su eficacia terapéutica depende, pues, en parte, de cuán fácil les resulte penetrar en las células y fosforilarse con quinasas, unas enzimas celulares. Este segundo proceso es más rentable para algunos compuestos que para otros. Así, la 2′, 3′-didesoxitimidina —o sea, la AZT con un átomo de hidrógeno en lugar del grupo azido (N_3)— se fosforila pobremente en las células humanas y es, por ello, menos potente que la AZT a la hora de actuar contra el virus HIV. Además, la vía de fosforilación de esos compuestos varía notablemente de una especie a otra. De lo que se infiere que los modelos animales quizá no puedan predecir con plena seguridad si determinado didesoxinucleósido será o no eficaz aplicado a los seres humanos.

Hay otra cuestión abierta: ¿podría una mutación alterar la retrotranscriptasa del virus de suerte tal que supere la inhibición a que la somete la AZT? No se trata de ninguna disputa bizantina. Sucede que la AZT funciona porque la transcriptasa inversa del virus prefiere el trifosfato de AZT al trifosfato de timidina, y por eso tiende a enlazarse con el primero. Las ADN polimerasas de las células de los mamíferos no prefieren el trifosfato de AZT, y así la célula huésped puede continuar su función. La transcriptasa inversa po-



6. TRIFOSFATO DE AZIDOTIMIDINA (*rojo*); es capaz de suspender la síntesis de ADN vírico, según se ilustra arriba. La transcriptasa inversa (*amarillo*) se une al ARN vírico y a la lisina ARNt-3, que aporta el punto de arranque para el ADN. La hebra en desarrollo está en la muesca de enlace del cebador. (Terminada la hebra de ADN, la RNasa H elimina el ARN para que pueda formarse, en su lugar, una segunda hebra de ADN. Las enzimas celulares agregan tres fosfatos (*puntos negros*) a la timidina y otros nucleósidos; lo mismo hacen con la AZT y otros análogos. Por lo común, la transcriptasa inversa arranca dos fosfatos; el fosfato que permanece forma un enlace fosfodiéster con el grupo hidroxilo del final de la cadena. Pero si se añade trifosfato de AZT en su lugar, ya no se incorporarán más nucleótidos porque el grupo azido (N_3) de la azidotimidina no puede establecer el enlace y se suspende la síntesis de ADN.



7. LLAMANSE OLIGONUCLEOTIDOS ANTISENTIDO los segmentos de ADN que son complementarios con una fracción de ARNm del virus. Se cree que se enlazan con el ARNm vírico e impiden así que los ribosomas traduzcan ARNm en proteínas víricas. Pero las enzimas se encargan de degradar muy pronto los oligonucleótidos. Si queremos dotar a éstos de la necesaria resistencia contra las enzimas, podemos sustituir un átomo de azufre (*amarillo*) por otro de oxígeno en el enlace fosfato entre nucleótidos. El compuesto resultante, un fosforotioato, se opone a la degradación e inhibe la expresión del HIV *in vitro*.

dría alterarse de modo que tampoco ella se inclinara por el trifosfato de AZT.

Se ocuparon de estudiar este punto Brendan A. Larder, Graham K. Darby y sus colaboradores, de los laboratorios Wellcome. Mutaron la transcriptasa inversa del virus HIV en sentidos específicos. Y descubrieron que algunas de las transcriptasas inversas alteradas oponían mayor resistencia a la inhibición por el trifosfato de AZT. Pero esos agentes veían mermada su actividad normal. Nadie sabe si los virus, sometidos a tales mutaciones, mantendrían su poder infeccioso y desencadenante de la enfermedad; en concreto, nadie se atreve a afirmar que los mutantes que opongan resistencia a la AZT lleguen a aparecer en los pacientes sidosos.

Los didesoxinucleósidos presentan otro rasgo que merece nuestra consideración. Nos referimos al siguiente: su semejanza con sustancias químicas importantes de la célula podría facultarles para relacionarse con distintas enzimas del cuerpo. Así, la 2′, 3′ -didesoxiadenosina (ddA) constituye, en su forma trifosfato, un potente inhibidor del virus HIV *in vitro*; ahora bien, en el cuerpo, la adenosina deaminasa convierte rápidamente la ddA en la 2′, 3′ -didesoxiinosina (ddI); y la ddI, en su forma fosforilada, muestra una eficacia muy debilitada contra el HIV. Lo que no impide que ddI sea eficaz contra el virus en cultivo, porque en las células se metaboliza en trifosfato de ddA. La verdad es que ésta podría ser la vía metabólica dominante en la fosforilación somática de la ddA. Quizá no tuviéramos tanta suerte con otros compuestos, que podrían tal vez convertirse en metabolitos inútiles antes de alcanzar sus objetivos celulares.

Copiada una hebra de ADN a partir del ARN vírico, la transcripción inversa avanza un nuevo paso: la síntesis de un segundo ADN, copia de la primera hebra de ADN. También ese paso puede interceptarse. Podríamos, por ejemplo, intervenir sobre la enzima vírica RNasa H, que va desmenuzando con orden el ARN vírico después de obtenerse la primera copia de ADN, dejándole sitio a la segunda hebra. O podríamos bloquear la integrasa vírica, enzima a la que se atribuyen propiedades de una máquina de coser química: corta el ADN de la célula huésped antes de ensartar el ADN vírico en el punto de escisión.

Nuestras posibilidades de ataque no han terminado. La terapéutica encuentra otro momento adecuado más tarde, cuando, siguiendo el ciclo del HIV, la célula huésped es activada. La célula podría empezar a producir nuevas proteínas o receptores y comenzar a dividirse. El mismo proceso que activa la célula podría iniciar también la transcripción y la traducción del ADN vírico en proteínas víricas. Con otros investigadores, los autores del artículo estamos estudiando si este proceso puede interrumpirse con "oligonucleótidos antisentido". Este planteamiento fue sugerido, hace más de 15 años, por Paul C. Zamecnik, de la Fundación Worcester de Biología Experimental. Se trata de crear secuencias cortas de nucleótidos, u oligonucleótidos, que sean complementarias de una parte del ARNm vírico. (El ARNm se halla en el modo adecuado, en el "sentido" normal: determina directamente las proteínas; los oligonucleótidos, por contra, constituyen el "antisentido", es decir, son complementarios del ARNm.) Estas estructuras antisentido pueden unirse a las secuencias del ARNm vírico en un proceso de hibridación, obstruyendo el movimiento de los ribosomas celulares a través del ARN y suspendiendo así la traducción de ARN en proteínas víricas. El proceso se conoce por paro de la traducción o detención de la hibridación ribosómica.

Muchos oligonucleótidos presentan el inconveniente de ser degradados por las enzimas de las células hospedantes. Pero se les puede dotar de la necesaria resistencia a través de la modificación de ciertos enlaces fosfato entre los nucleótidos. Podemos sustituir, por ejemplo, un átomo de oxígeno por otro de azufre para formar un fosforotioato. Makoto Matsukura, de nuestro grupo, en colaboración con Gerald Zon, de la Applied Biosystems, Inc., y Jack C. Cohen y G. A. Stein, del NCI, hallaron recientemente que tales fosforotioatos "antisentido" inhiban la producción del virus de la inmunodeficiencia en las células infectadas por él.

Cabría también la posibilidad de suspender la producción de virus bloqueando los genes víricos o las proteínas que regulan el proceso. La traducción de ARN vírico en proteínas se halla estrechamente controlada por el vi-

FARMACO	MECANISMO DE ACCION	COMENTARIO
SULFATO DE DEXTRANO	Inhibe probablemente la unión del virus	Administrada por vía oral fuera de los Estados Unidos para reducir los niveles de colesterol; prototipo de polisacárido polianiónico con actividad anti-HIV. Los ensayos clínicos de la fase II se iniciaron en el Hospital General de San Francisco.
CD4 SOLUBLE (TAMBIEN DENOMINADO rCD4)	Inhibe la unión del virus	Forma obtenida por bioingeniería genética de CD4. Actualmente en ensayo clínico de fase I.
AZT (AZIDOTIMIDINA O ZIDOVUDINA)	Inhibidor de la retrotranscriptasa, terminador de la cadena	Fármaco con autorización para ser prescrito facultativamente. Incrementa el tiempo de supervivencia; reduce las infecciones oportunistas. Puede mejorar la demencia inducida por el HIV; tóxico para la médula ósea.
ddC (DIDESOXICITIDINA)	Inhibidor de la retrotranscriptasa, terminador de la cadena	Efecto antivírico incluso a dosis muy bajas; acción y efectos tóxicos sobre los nervios periféricos, que pueden disminuir alternándola con AZT. Se realizan en la actualidad ensayos clínicos de fase II utilizándola como fármaco único o en combinación con AZT.
ddA y ddI (DIDESOXIADENOSINA Y DIDESOXIINOSITOL)	Inhibidor de la retrotranscriptasa, terminador de la cadena	Relativa toxicidad para la médula ósea in vitro; en ensayos clínicos de fase I.
FOSFONOFORMATO	Inhibidor de la retrotranscriptasa	Fármaco también activo en las infecciones por citomegalovirus. Los ensayos clínicos de fase II demuestran cierta actividad frente al HIV.
RIFABUTINA	Posible inhibidor de la retrotranscriptasa	Activa también in vitro contra ciertas micobacterias que pueden infectar a pacientes con sida. Han concluido los ensayos de fase I.
RIBAVIRAN	Mecanismo desconocido	Sólo parcialmente eficaz anti-HIV; antagoniza la actividad de la AZT en laboratorio; los ensayos clínicos efectuados no han probado que reduzca la tasa del antígeno HIV en el suero de los pacientes.
OLIGODESOXINUCLEOTIDOS DE FOSFOROTIOATO	Posee probablemente varios mecanismos, incluida la suspensión de la síntesis proteica del virus	Puede presentar actividad continua y no específica; se encuentra en las primeras fases de desarrollo.
CASTANOSPERMINA	Inhibe las enzimas escindidoras de grupos glucídicos de las poteínas del virus	Reduce la formación sincitial y la infectividad del virus; en un momento precoz de desarrollo.
INTERFERON ALFA	Puede reducir la gemación vírica; quizás actúe también por otros mecanismos	Posee asimismo actividad directa contra el sarcoma de Kaposi; se realizan ensayos clínicos de fase II, tanto sola como en combinación con AZT.
AMPLIGENO	Inductor de interferón: quizás actúe también por otros mecanismos	Se observa poca toxicidad en los pacientes; se realizan ensayos clínicos de fase II a larga escala y también de fase III.

8. TERAPIAS CONTRA EL SIDA acometidas en las distintas fases del curso de la enfermedad. Todas las sustancias aquí reseñadas han manifestado su eficacia antivírica cuando se ha trabajado con ellas en el tubo de ensayo. Hay varias cuya eficacia se está comprobando en ensayos clínicos. Los ensayos de fase I cubren, por lo común, un número restringido de pacientes y tienen por finalidad establecer la toxicidad del fármaco, la dosis máxima tolerada por el sujeto y el mecanismo de acción desarrollado por la droga. Los ensayos de las fases II y III se extienden a un conjunto mayor de pacientes y miden la eficacia del medicamento.

rus. Las secuencias reguladoras de cada extremo del genoma vírico, denominadas repeticiones de largo terminal, podrían controlar directamente la síntesis proteica del virus. Algunas proteínas del virus regulan también este proceso. Pues bien, esas regiones podrían constituirse en objetivos a atacar y así inhibir selectivamente la replicación del virus HIV.

Ahora bien, la replicación del HIV puede venir influida, asimismo, por las proteínas sintetizadas por la célula huésped o incluso por otros virus que, en esas circunstancias, infectan también la célula. Gary J. Nabel y David Baltimore, del Instituto Whitehead de Investigación Biomédica, acaban de demostrar que la proteína celular NF-κB, con misión semiótica en la actividad intracelular de ciertos linfocitos, podría dar la señal de replicación del HIV. Ciertos virus del herpes producen ICPO, una proteína que puede también disparar el proceso de replicación del HIV. En los pacientes infectados con ambos virus, el herpes y el HIV, cabría la posibilidad de retrasar el progreso del SIDA controlando la infección herpética con la administración, por ejemplo, de aciclovir.

Una vez sintetizadas, las proteínas víricas sufren una serie de modificaciones que se resuelven en la formación de un virus entero y funcional. Durante una de estas etapas, una enzima vírica segmenta las proteínas del virus. Dado el carácter único de dicha enzima, exclusiva del virus HIV, hay varios laboratorios empeñados en la búsqueda de inhibidores de la misma. En otra etapa de esas modificaciones sufridas, las proteínas del virus ganan carbohidratos en un proceso de glucosilación; en él las enzimas agregan azúcares y, luego, las glucosidasas escindidoras, otras enzimas, cortan algunos de los grupos glúcidos terminales. Dos equipos, dirigido uno por Joseph G. Sodroski y Halsetine y el otro por Robert Gruter, del Servicio de Transfusiones de la Cruz Roja Holandesa, demostraron recientemente que, cuando se producía HIV en presencia de castanospermina, un alcaloide vegetal que inhibe la glucosidasa escindidora, resultaban menos probables la formación de sincitios o la infección celular. Los análogos de castanospermina, diseñados para actuar de forma más potente y menos tóxica que la propia castanospermina, podrían aportar un tratamiento contra la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Por último, las proteínas del virus y el ARN llegan a la membrana celular. Una vez allí, se ensamblan en partículas víricas. Estas escaparán de la célula creando como un brote de excrecencia en la superficie de ésta. ¿Cómo suspender esa gemación? Mediante los interferones, que son sustancias antivíricas, sintetizadas por las células. Se cree que los interferones podrían también intervenir en otras etapas del ciclo vital del virus de la inmunodeficiencia. Se ha descubierto que ciertas sustancias capaces de inducir en la célula la síntesis de interferón inhiben, a su vez, la replicación *in vitro* del HIV. La verdad es que los interferones poseen una amplia gama de efectos y podrían, en consecuencia, beneficiar a los sidosos en varios sentidos. Así, el alfa-interferón, que ayuda a curar el sarcoma de Ka-

posi, podría resultar beneficioso para ciertos pacientes de SIDA al desempeñar funciones antirretrovíricas y antitumorales.

De entre todas las sustancias que se han demostrado eficaces contra el HIV, la AZT es la que ha recibido mayor atención investigadora en el campo de la clínica. En febrero de 1985 nuestro laboratorio demostró que la AZT inhibía la replicación del HIV; cinco meses después administrábamos el fármaco al primer paciente en el Hospital Clínico del Instituto Nacional de la Salud (NIH). El paciente, sidoso, se acababa de recuperar de una neumonía por *Pneumocystis carinii*. Sus funciones inmunológicas estaban gravemente mermadas y sus células *T* coadyuvantes habían caído en picado. Expusimos su piel a los antígenos comunes (en un test análogo a la prueba de la tuberculosis); no se manifestó la hinchazón rojiza que caracteriza la reacción inmunológica normal. Después de administrarle AZT durante varias semanas, el paciente ganó peso y había incrementado su número de células *T* coadyuvantes. Reaccionaba al test cutáneo, señal de que la función global de su sistema inmunitario, en lo tocante a las células *T*, había mejorado.

Otros pacientes internados en el NIH y en el Hospital Clínico de la Universidad de Duke que recibieron tratamiento con AZT en este primer ensayo habían también mejorado sus síntomas clínicos y sus funciones inmunológicas; lo atribuimos al efecto antivírico del fármaco. Descubrimos también que la AZT reducía la cantidad de HIV presente en los pacientes. Aunque en muchos casos estas mejorías fueron sólo transitorias y producían efectos secundarios en algunos pacientes; por esos motivos, hubo investigadores que pusieron en duda que los beneficios significaran un hito en el curso de la enfermedad.

Para despejar cualquier nube de duda, el equipo de la Wellcome organizó un ensayo clínico de control de AZT y placebo, al azar. Participaron en la experiencia 12 importantes centros hospitalarios de los Estados Unidos. Margaret A. Fischl, de la Universidad de Miami y Douglas D. Richman, de la Universidad de California en San Diego, con sus respectivos colaboradores, estudiaron unos 280 casos. Estos pacientes se habían recuperado de neumonías por *Pneumocystis carinii* o habían tenido un cuadro complejo relacionado con el SIDA. Se repartió al azar el tratamiento de AZT o de placebo, de suerte que ni el médico ni el paciente sabían si éste recibía AZT o el placebo. A los pacientes no se les administró profilaxia alguna contra la pneumonía, ni ningún otro tipo de terapéutica contra el SIDA.

A los seis meses de iniciado el ensayo, habían fallecido 19 pacientes del grupo del placebo y uno solo del grupo que recibía AZT. Los pacientes a los que se les administraba AZT presentaban, también, menos complicaciones de la enfermedad. Llegados a esa fecha y analizado el proceso, se suspendió el ensayo y se prescribió AZT para todos. Hoy parece ya asentado que la AZT puede dilatar, alrededor de un año, el tiempo medio de supervivencia en los sidosos avanzados. (Por tiempo de supervivencia medio entendemos el tiempo en que ha fallecido el 50 por ciento de los pacientes.) Esos resultados aconsejaron al Servicio para la Alimentación y los Medicamentos la aprobación de la AZT como fármaco recomendado para tratar la infección grave por HIV; ocurría eso en marzo de 1987.

La AZT podría tener una eficacia mayor si se administrase en una fase precoz del curso de la infección vírica. La verdad es que podría incluso evitar el avance del SIDA, al menos en algunos individuos; y ello a través de una doble acción: ejercer sus efectos antivíricos y restablecer la función inmunológica. Gene M. Shearer, del NCI, Robert T. Schooley y Martin S. Hirsch, del Hospital General de Massachusetts, han demostrado que las células *T* de los pacientes a los cuales se les administra AZT podrían hallarse en mejores condiciones de matar las células infectadas por HIV. Para comprobar esa hipótesis, se estan realizando los oportunos ensayos clínicos. Nos gustaría destacar que, hasta que no concluyan estos ensayos clínicos, no será posible sacar inferencias válidas acerca del papel desempeñado por la AZT en las fases precoces de la infección por HIV. Además, no conocemos tampoco la toxicidad a largo plazo de la AZT.

Nuestros primeros trabajos sobre la AZT demostraron que el fármaco penetraba en el líquido que envuelve al cerebro. Nos preguntamos entonces si podría tratar la demencia devastadora que hace mella algunas veces en pacientes infectados por HIV. Cuando administramos la AZT a pacientes afectados, en la mayoría de casos en los cuales se realizaron pruebas cuidadosas de la función intelectual nos encontramos con mejorías al menos transitorias. Eso era innegable en las primeras semanas de tratamiento. Philip A. Pizzo, de la división pediátrica del NCI, ha administrado infusiones continuas de AZT a niños afectos de SIDA, cuyo cociente de inteligencia (CI) había caído a raíz de la enfermedad. En algunos casos observó que el CI retornaba a niveles normales durante el tratamiento.

No conocemos todos los mecanismos mediante los cuales el SIDA conduce a la demencia, y, por lo mismo, tampoco están bien explicados los mecanismos benéficos de la AZT. Entra dentro de lo posible que la mejoría obedezca al control ejercido por el fármaco en la infección vírica del cerebro. Carlo-Federico Perno, de nuestro grupo, ha demostrado que las células de estirpe monocito-macrófago, que son blancos de primer orden en la infección por HIV del sistema nervioso, pueden protegerse de la replicación vírica incluso con bajas concentraciones de AZT y de otros didesoxinucleósidos. Si esto justifica la mejora clínica registrada en tales pacientes o si el motivo es otro, es asunto que habrán de resolver futuras investigaciones.

Debido al rápido desarrollo de la AZT, quedan todavía muchas preguntas abiertas en lo concerniente a sus efectos y al mejor método de administración. No sabemos qué es mejor, si mantener la AZT circulante en unos niveles constantes, o dejar que fluctúe. Los niveles de la AZT caen en un 50 por ciento durante el transcurso de una hora; con el plan de administración habitual, de una dosis cada cuatro horas, se busca justamente esa constancia del nivel circulante. Por lo que respecta a los didesoxinucleósidos, hay que considerar, además, la metabolización de los productos fosforilados. En este contexto, David G. Johns, del NCI, ha comprobado que la vida media intracelular del trifosfato de ddA, un metabolito de la ddA y de ddI, su alter ego, podría alargarse unas 24 horas. Lo que permitiría que la ddA se administrara a los pacientes una o dos veces al día.

A pesar de su efecto positivo, la AZT no constituye la solución definitiva del problema. El fármaco puede ser tóxico, en particular para la médula ósea; ocurre así que los enfermos tratados con la AZT suelen padecer anemia (disminución de los glóbulos rojos), asociada en algunos casos con una merma de glóbulos blancos y plaquetas. Este efecto colateral limita a menudo la cantidad de la AZT que puede administrarse, sobre todo en los casos de SIDA bien establecidos. Su acción contra la médula ósea constituye

una razón de peso contra el uso del fármaco. Aunque desconocemos el mecanismo de toxicidad, hay indicios de que otros didesoxinucleósidos se comportan de un modo distinto.

Por último, el único camino para decidir si otros didesoxinucleósidos que demuestran actividad antivírica en tejidos en cultivo son o no más beneficiosos que la AZT es el de ensayarlos en los pacientes. Con ese propósito, nuestro grupo del NCI y un equipo formado por investigadores de distintos centros bajo la dirección de Thomas C. Merigan, Jr., de la facultad de medicina de la Universidad de Standford, acometieron recientemente distintos ensayos clínicos en que se aplicaba la 2′, 3′ -didesoxicitidina (ddC) a pacientes que sufrían la infección por HIV en fase aguda. Los estudios demostraron que la ddC reducía ostensiblemente la replicación del virus HIV e inducía a la vez una mejora de la función inmunológica.

Por desgracia para nosotros, los pacientes que tomaron de forma continuada dosis altas de ddC durante un período comprendido entre 8 y 12 semanas presentaron neuropatía periférica dolorosa (una alteración de los nervios sensitivos y motores), que se manifestaba principalmente en los pies. Esta neuropatía se atenuaba poco a poco, siempre que los pacientes suprimían el tratamiento.

La toxicidad de la ddC difería de la que acarreaba la AZT. ¿Obtendríamos mejores resultados administrando ambos fármacos de una manera alternante? Un régimen de esas características permitiría, quizá, que los tejidos vulnerables se recuperasen de los efectos tóxicos de cada fármaco. Estrategias similares habían tenido éxito en el tratamiento, y curación incluso, de ciertos cánceres. Algunos pacientes se encuentran ya sometidos a ese tipo de régimen alternante con la ddC y la AZT. Los resultados provisionales demuestran que hay enfermos que toleran esa terapia, durante más de un año, sin presentar neuropatías ni dañar la médula ósea.

El didesoxinucleósido ddA y su metabolito, el ddI, inhiben el desarrollo del virus HIV en cultivo. Según es manifiesto, estos fármacos resultan menos tóxicos que la AZT o la ddC en cultivos de células *T* coadyuvantes. También son menos tóxicos para la médula ósea en cultivo. A propósito de estas sustancias, estamos realizando ensayos clínicos que nos permitan determinar la toxicidad y la dosis eficaz de ddA y ddI en los pacientes. Los primeros resultados son ya alentadores.

La cuestión planteada en el comienzo de este artículo se ha contestado de manera afirmativa. Un fármaco antiretrovírico, la AZT, puede reducir la gravedad de la enfermedad y prolongar la supervivencia de los sidosos. La AZT representa sólo el inicio, y no constituye el remedio infalible. Es probable que el tiempo nos revele que el verdadero valor de la AZT reside en la ratificación de las hipótesis decisivas que sirven de base a las estrategias antivíricas que pretenden atacar la enfermedad.

En el futuro, cuando sepamos cómo atajar la acción vírica en las distintas etapas del ciclo de vida de HIV, podremos acometer terapias antisídicas que secunden terapias anticancerosas que gozan ya de éxito, como las seguidas en el tratamiento de ciertas leucemias infantiles. Abundando en esto, conforme los investigadores vayan desarrollando agentes farmacológicos que ofrezcan una plural capacidad de acción contra el virus, se podrá, seguramente, idear terapéuticas que conjuguen varios fármacos para así lograr mejores resultados que si se empleara uno solo. La verdad es que los expertos han demostrado ya que cada uno de los distintos fármacos, incluidos aciclovir (un fármaco anti-herpes), amplígeno, interferón alfa y sulfato de dextrano, poseen, juntos, un efecto que no es la mera adición de los efectos de los componentes: eso ha ocurrido cuando se los ensayaba *in vitro* con 3′-atido-2′,3′-didesoxitimidina.

Lo mismo que en el tratamiento de la leucemia infantil, pudiera ser necesario emplear distintas terapéuticas según las fases. Así, podríamos vernos obligados, en un principio, a administrar fármacos relativamente tóxicos que suspenderían la replicación vírica y destruirían quizá las células infectadas. Podría seguirse luego con tratamientos capacitados para detectar y suprimir los focos ocultos de infección. Por último, podría mantenerse el paciente en un régimen de dosis bajas de medicamento con la finalidad de suprimir las recidivas. Los fármacos, la dosis y el plan de administración podrían diferir de una fase a otra. Un fármaco potente, por ejemplo, que desempeñara un papel crucial en la fase inicial podría resultar demasiado tóxico si se le suministrara largo tiempo. Carece, pues, de sentido sacar conclusiones sobre la seguridad y eficacia de un determinado fármaco sin considerar pormenorizadamente la dosis y el plan de su administración.

Los investigadores no deberían ya centrar sus esperanzas en un solo fármaco o limitarse a un solo enfoque. Antes bien, tendrían que poner todo su empeño en el desarrollo de una gama variada de drogas que atacaran al virus en momentos diferentes. La polarización de esos fármacos hacia una etapa de la enfermedad en donde puedan beneficiar a los pacientes es la enseñanza que debemos extraer de nuestra experiencia con la AZT.

Apenas transcurrieron algo más de dos años desde que observamos el efecto antivírico del fármaco en nuestro laboratorio hasta que las autoridades sanitarias aprobaron su prescripción. Nosotros atribuimos ese rápido desarrollo al proceso seguido en los ensayos clínicos, dotado de un minucioso control y rigor científico. Por último, nos gustaría destacar la importancia de los métodos en los ensayos clínicos para el éxito de las terapias futuras y para lo mucho que nos queda por aprender del síndrome de inmunodeficiencia, si el hombre logra domeñarlo.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

AIDS: MODERN CONCEPTS AND THERAPEUTIC CHALLENGES. Dirigido por Samuel Broder. Marcel Dekker, Inc., 1987.

DEVELOPMENT OF ANTIRETROVIRAL THERAPY FOR THE ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME AND RELATED DISORDERS: A PROGRESS REPORT. Robert Yarchoan y Samuel Broder en *The New England Journal of Medicine*, vol. 316, n.º 9, págs. 557-564; 26 de febrero de 1987.

STRATEGIES FOR ANTIVIRAL THERAPY IN AIDS. Hiroaki Mitsuya y Samuel Broder en *Nature*, vol. 325, n.º 6107, págs. 773-778; 26 de febrero de 1987.

THE EFFICACY OF AZIDOTHYMIDINE (AZT) IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH AIDS AND AIDS-RELATED COMPLEX: A DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL. Margaret A. Fischl et al. en *The New England Journal of Medicine*, vol. 317, n.º 4, págs. 185-191; 23 de julio 1987.

BLOCKING OF HIV-I INFECTIVITY BY A SOLUBLE, SECRETED FORM OF THE CD4 ANTIGEN. Douglas H. Smith, Randal A. Byrn, Scot A. Marsters, Timothy Gregory, Jerome E. Groopman y Daniel J. Capon en *Science*, vol. 238, n.º 4834, págs. 1704-1707; 18 de diciembre de 1987.

GENETIC ANALYSYS OF MONOCLONAL ANTIBODY AND HIV BINDING SITES ON THE HUMAN LYMPHOCYTE ANTIGEN CD4. Andrew Peterson y Brian Seed en *Cell*, vol. 54, n.º 1, págs. 65-72; 1 de julio de 1988

Vacunas del SIDA

Se están ensayando varios candidatos y otros esperan turno, pero el éxito se resiste a llegar. El ciclo biológico del virus y la peculiaridad del ensayo convierten al HIV en duro adversario

Thomas J. Matthews y Dani P. Bolognesi

La mejor manera de combatir una enfermedad es evitarla. La vacunación constituye la forma más sencilla, inocua y eficaz de prevención. Son legendarios los éxitos alcanzados por las vacunas en la lucha contra los virus. Además de propiciar resonantes triunfos en las campañas contra la viruela y la poliomielitis, se debe también, en gran medida, a la vacunación el descenso de la fiebre amarilla, del sarampión, las paperas y la rubéola. Frente a esos éxitos, el tamaño del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) se multiplica. La vacuna contra el SIDA tal vez constituye el reto más formidable y urgente con que se enfrentan los virólogos.

El desarrollo de vacunas se ha venido considerando de máxima prioridad en las investigaciones sobre el SIDA desde que, en 1984, se demostró de manera concluyente que el HIV era la causa de la enfermedad. Sin embargo, a pesar de los millones de dólares y los centenares de científicos dedicados a investigar sobre el tema, C. Everett Koop, ministro de sanidad norteamericano, ha advertido a la población que no se espere una vacuna antes de fin de siglo. ¿Por qué?

THOMAS J. MATTHEWS y DANI P. BOLOGNESI trabajan juntos en el laboratorio de virología quirúrgica del Hospital Clínico de la Universidad de Duke donde, desde hace cuatro años, investigan sobre el SIDA. Matthews se doctoró en 1967 por la Universidad de Missouri y culminó su formación en la de Wisconsin en Madison; en 1977 se trasladó a Duke. Pertenece al grupo creado por el Instituto Nacional del Cáncer para preparar una vacuna contra el SIDA. Doctorado en 1967 por la Universidad de Duke, Bolognesi forma parte de su claustro docente desde 1971. Es asesor del Comité Ejecutivo del SIDA, del Instituto Nacional de la Salud, y miembro del comité asesor de la Fundación Americana para la Investigación del SIDA.

Tres causas desalientan especialmente a los investigadores: la naturaleza tortuosa del virus, que puede "esconderse" en las células, modificar la composición de su cubierta e instalar sus genes dentro de los del hospedador; la carencia de un buen modelo animal de la enfermedad, lo cual retrasa las investigaciones sobre las estrategias a seguir para combatir los inconvenientes mencionados, y las dificultades que se espera encontrar en los ensayos clínicos, que se enfrentan a lo incierto de los datos científicos, a aspectos éticos y, posiblemente, a la escasez de voluntarios.

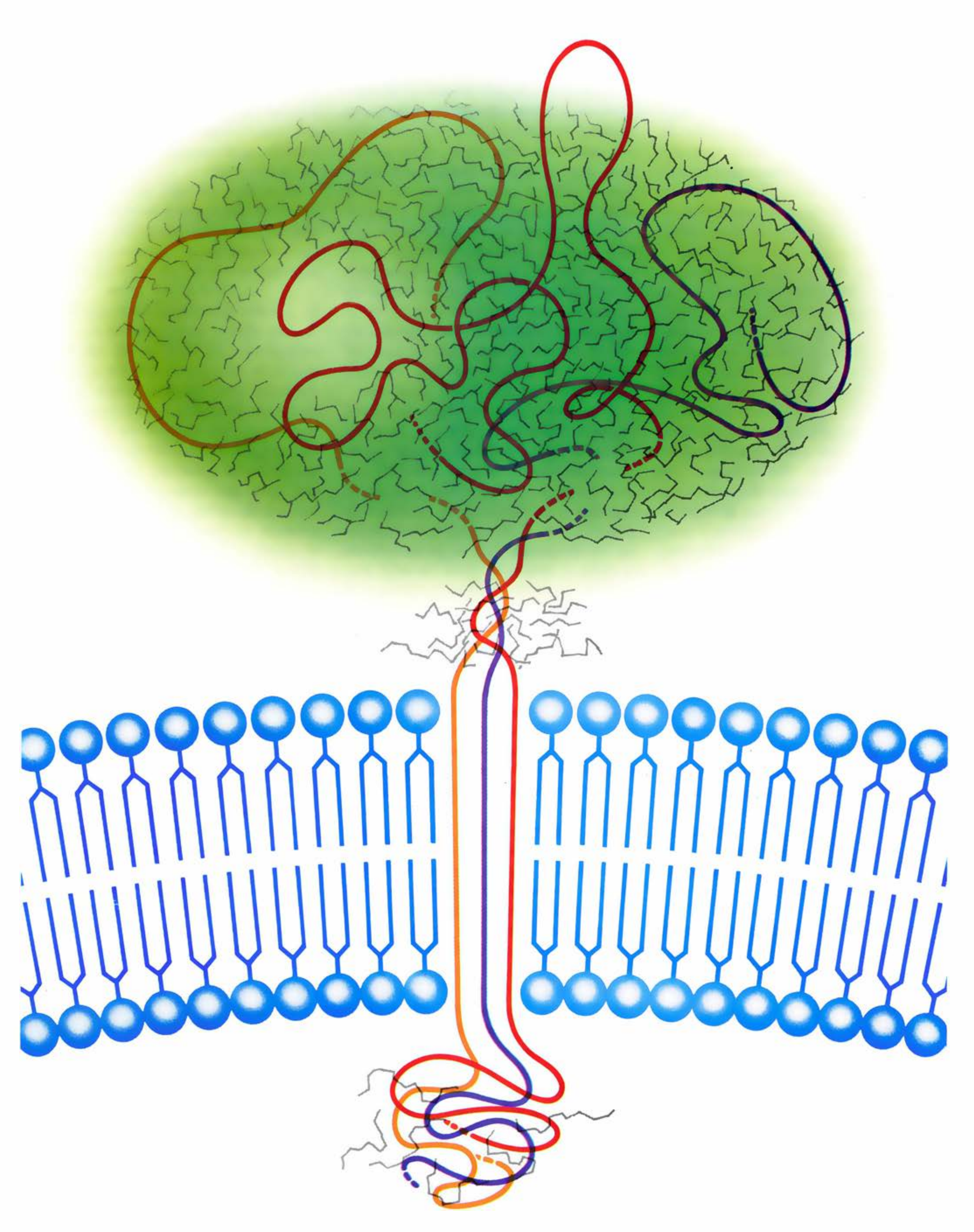
Son varias las vacunas que se están ensayando en seres humanos. Aun siendo demasiado pronto para pronunciarse sobre su comportamiento, la mayoría de los investigadores no son optimistas. Sin embargo, tampoco aceptaría nadie que se hablara de fracaso. En la vacunación se cifran las mayores esperanzas de superar la crisis del SIDA. Desde que se diseñaron las primeras vacunas contra ese mal se ha avanzado mucho en el conocimiento del virus, y esperamos que, si hubieran de fallar las que se someten hoy a prueba, las vacunas de mañana tengan más posibilidades de derrotar al HIV. De lo contrario, esta década bajo la amenaza del SIDA sería sólo el aviso del golpe final del virus sobre la salud pública, los hábitos sociales y la economía del mundo entero.

El esfuerzo que se está realizando para desarrollar una vacuna del SIDA se apoya en una rica tradición de investigación inmunológica. Hace siglos, en el Lejano y Medio Oriente se inoculaba de modo controlado pus de las víctimas de la viruela para inmunizar individuos sanos. En 1796, Edward Jenner descubrió que el virus vacunal servía de vacuna para la prevención de la viruela. A partir de su hallazgo se comprendió que no resulta imprescindible la presencia del propio organismo patógeno para que se pongan en marcha las defensas del sistema inmunitario; sólo determinadas partes del organismo desencadenan la respuesta inmunitaria. Tales partes (a menudo proteínas o fragmentos de éstas) se denominan antígenos.

Las vacunas aprovechan la propiedad que tiene el cuerpo de "recordar" los antígenos. Cuando, en el curso de una infección, el sistema inmunitario se topa con un antígeno por primera vez, se siente desconcertado. Pero a raíz del encuentro se generan células que guardarán un recuerdo inmunológico del antígeno para toda la vida del individuo. Las posteriores respuestas ante el mismo invasor serán, en consecuencia, más rápidas y más potentes. Las vacunas introducen el antígeno en una forma inocua, llamada inmunógeno; de ese modo se prepara al cuerpo para luchar contra el agente infeccioso sin riesgo de que contraiga la enfermedad [*véase la figura 2*].

Para que el sistema inmunitario derrote al agente patógeno, debe ser capaz de atacar al invasor cuando se encuentra libre en la sangre y cuando está asociado a células. El sistema inmunitario posee dos brazos interrelacionados que combaten la infección en ambos frentes: una respuesta "humoral" y otra "mediada por células". En la respuesta humoral, los linfocitos *B*, un tipo de células sanguíneas, generan moléculas de anticuerpos exquisitamente específicos, que circulan por la sangre y se unen a los antígenos, anulando así al patógeno. La respuesta mediada por células corre a cargo de las células *T*8 "asesinas" (denominadas también linfocitos citotóxicos), que destruyen las células afectadas.

Ocupa un lugar central en ambas respuestas otro grupo de células *T*, las *T*4, "coadyuvantes" o "colaboradoras"



1. PROTEINA DE LA ENVOLTURA que se encuentra sobre la superficie del HIV y de las células que infecta. Se cree que es un trímero de tres moléculas casi idénticas (*rojo, naranja y morado*). Gran parte del esqueleto se encuentra inmerso en una nube de moléculas de azúcar (*gris y verde*). Hay razones para creer que una vacuna capaz de mimetizar determinadas partes antigénicas de la proteína podría inducir una potente respuesta inmunitaria. El sistema inmunitario de individuos infectados con el HIV ataca, sin gran eficacia, la envoltura de proteína. Acaso la nube proteja zonas vulnerables de la estructura, como la hendidura (*izquierda*), donde el virus se une a su receptor, en tanto que otras partes menos críticas, como la protuberancia (*derecha*), quedarían expuestas.

(*helper*). Las células colaboradoras emiten linfoquinas, señales químicas que propician la activación de las poblaciones de células *T* y *B* y las hacen proliferar. Las linfoquinas de las células *T*4 instan también la generación de células con "memoria" específica del antígeno entre las poblaciones de células *T* y *B*; son éstas las células responsables de acelerar y amplificar la respuesta inmunitaria en los subsiguientes encuentros con el antígeno.

Las células *B* y las células *T* interactúan con los antígenos de distintos modos. Las *B* poseen receptores afines a los anticuerpos, que reconocen las partículas de antígeno libres; para que las células *T* "vean" el antígeno, éste debe presentarse sobre la superficie de otra célula. Cuando un patógeno invade el cuerpo por primera vez, las células sanguíneas conocidas como macrófagos lo endocitan, es decir, "se lo tragan", lo degradan y posteriormente exhiben sus porciones antigénicas sobre la superficie. Los receptores de las células *T* pueden unirse a esos antígenos obtenidos de la degradación, con lo que las células *T* aprenden a identificar las células infectadas que llevan sobre su superficie ese mismo antígeno. En virtud de esos distintos modos de interacción, las células *B* suelen reconocer los antígenos externos del patógeno, en tanto que las *T* responden a los antígenos externos y a los componentes internos que quedan expuestos durante la digestión celular. Si se pretende que la vacuna provoque inmunidad humoral e inmunidad mediada por células, deberá contener los inmunógenos que detectarían ambos brazos del sistema inmunitario en el transcurso de una infección ordinaria.

El desarrollo de vacunas constituye un desafío mayor en el caso del HIV porque el virus infecta algunas de las células que la vacuna tiene que activar. Existen pruebas de que el HIV invade el sistema nervioso central, pero los objetivos principales de la infección son los macrófagos y las células *T*4. En efecto, los macrófagos, que sobreviven a la infección por HIV, actuarían de lanzaderas y llevarían el virus a las células *T*4 durante las interacciones rutinarias que establecen ambos tipos celulares. Rara vez sobreviven las células *T*4 a la infección por HIV. Dado que desempeñan un papel crítico en la defensa inmunitaria, sobre la cual debe basarse cualquier tipo de vacuna, las vacunas del SIDA han de evitar, ante todo, que el virus se atrinchere en las poblaciones de células *T* y de macrófagos.

Asimismo, la vacuna deberá detener el virus antes de que invada el sistema nervioso central, donde los patógenos resultan invulnerables al ataque inmunológico. Por otra parte, debe garantizar que el sistema inmunitario reconozca todas y cada una de las innumerables variantes del HIV, y que la protección se extienda a todos los que la reciban, independientemente de la edad, sexo y cuantía de la exposición. Y no debe ofrecer ningún riesgo de causar el SIDA. A menos que el inmunógeno cumpla todos esos requisitos no puede decirse que constituye una vacuna contra el SIDA; es más correcto considerarlo un candidato a vacuna.

A la hora de diseñar tales candidatos importa tener en cuenta que el modo de presentación del inmunógeno puede estar relacionado con su eficacia. Los que investigan sobre vacunas cuentan con una gran variedad de opciones de presentación. Las vacunas tradicionales se preparan con el propio virus, muerto o atenuado para hacerlo inocuo. Ese tipo de vacunas ha alcanzado un éxito considerable, probablemente porque la partícula vírica entera constituye un potente inmunógeno. Las vacunas contra el sarampión, las paperas y la rubéola contienen, todas ellas, virus vivos atenuados, mientras que las vacunas de la rabia se preparan con virus muertos. Para la poliomielitis se han preparado vacunas de los dos tipos, con virus muertos y con virus atenuados.

Exponer las personas al virus íntegro no carece totalmente de riesgos; cada año contraen la polio niños a los que se les han administrado vacunas con agentes atenuados. En la mayoría de los casos resultaría preferible emplear subunidades antigénicas en lugar del propio patógeno, pues se eliminaría el riesgo de infección por error. Pese a lo reciente de las técnicas de obtención de esos preparados, en Estados Unidos se ha aprobado ya una vacuna subunidad contra la hepatitis *B* fabricada por Sharp & Dohme.

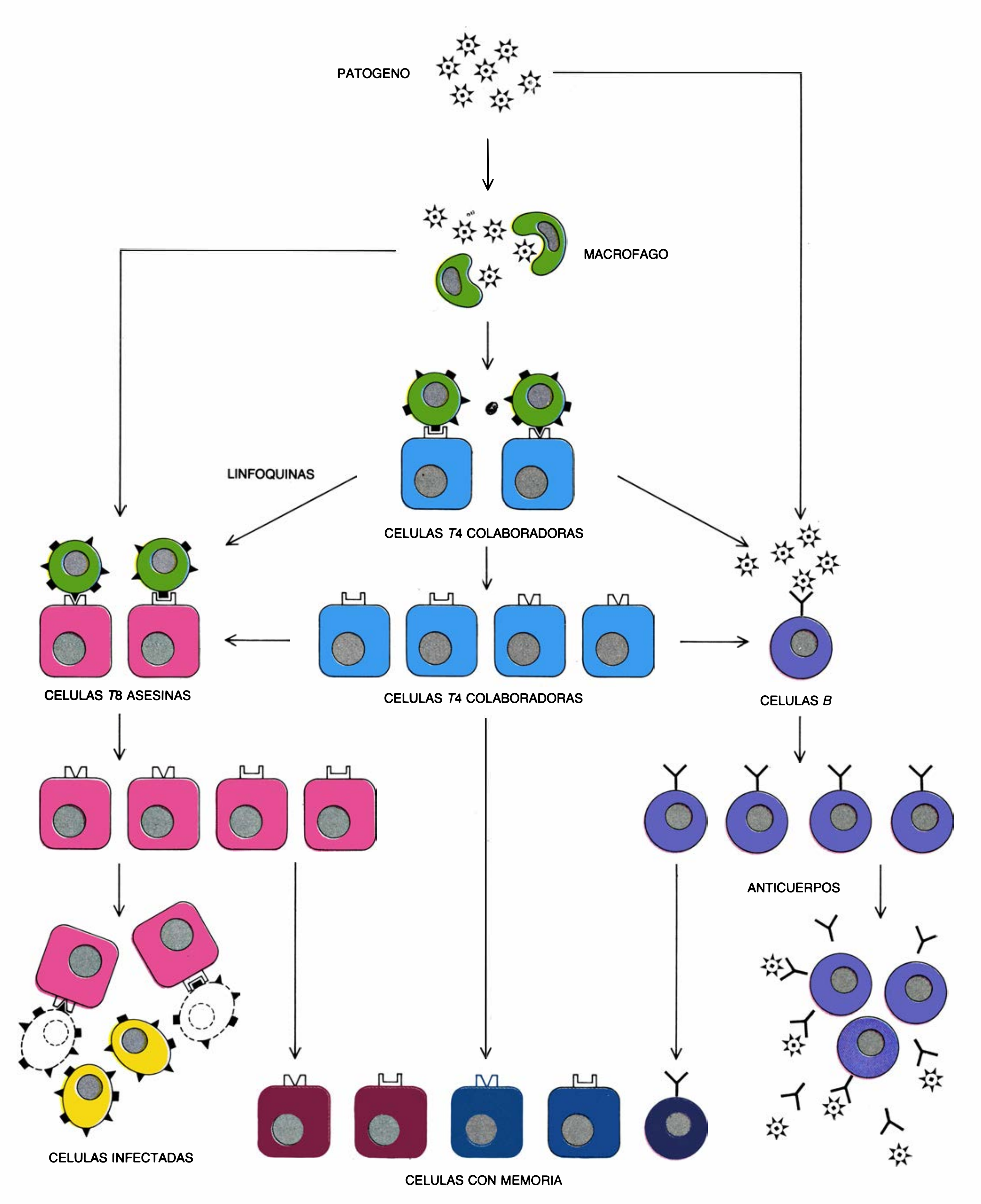
Las vacunas subunidad presentan varias desventajas específicas. En primer lugar, para evitar que la presencia de las subunidades pase inadvertida al sistema inmunitario a menudo deben combinarse con algún vehículo que mejore su inmunogenicidad. Por ejemplo, puede acomplejarse la subunidad con un adyuvante que atraiga la atención del sistema inmunitario, causando una inflamación o actuando por sí mismo como antígeno. En segundo lugar, debe elegirse cuidadosamente la subunidad empleada en la vacuna, pues no todos los componentes del patógeno representan dianas inmunológicas beneficiosas. Algunas pueden inducir respuestas inadecuadas que desplacen a las protectoras.

En el caso del SIDA se carece de precedentes que apoyen la adopción de alguno de esos enfoques. Por esa razón, en el desarrollo de las vacunas se están abordando a la vez diversas estrategias.

La falta de precedentes entorpece, en efecto, varios aspectos de la investigación. El HIV es un retrovirus, una clase de agentes con los que la comunidad investigadora tiene una experiencia limitada. Los retrovirus humanos se descubrieron hace menos de una década y a los retrovirus animales no se les ha prestado suficiente atención para que el desarrollo de vacunas ofrezca incentivo práctico. Los únicos ensayos de vacuna retrovírica se han realizado con gatos, contra la leucemia felina. En esas pruebas, una vacuna subunidad brindó protección parcial. Mayores esperanzas ofrecen las vacunas experimentales con virus atenuados o con subunidades mejor definidas merced a adyuvantes más refinados. Ahora que la búsqueda de una vacuna del SIDA ocupa el lugar prioritario, se está comprobando cuán difícil resulta obtener vacunas contra retrovirus.

Como ocurre con otros tipos víricos, muy pocos, los retrovirus insertan sus genes en los genes de las células donde se alojan y establecen así una infección permanente. Aunque una célula no produzca viriones, quizás albergue genes retrovíricos "aletargados". Esas células le resultarían invisibles al sistema inmunitario, porque sobre su superficie no aparecería ningún antígeno del virus. Por esa razón, y aunque la vacuna conservara la capacidad de estimular el sistema inmunitario para que impidiera la enfermedad, resultaría imposible erradicar la infección retrovírica. Por ejemplo, en estudios sobre la leucemia murina, una enfermedad retrovírica, Werner Schäfer y sus colegas, del Instituto Max Planck de Investigaciones Víricas de Tübingen, comprobaron que una vacuna experimental protegía a los animales frente a la enfermedad, pero que el virus reaparecía en etapas posteriores de la vida, cuando el sistema inmunitario del animal empezaba a debilitarse.

En su reaparición, el virus ya no causaba leucemia, por lo que la protección



2. ATAQUE INMUNITARIO a un patógeno, que comprende respuestas humorales (célula *B*) y mediadas por células (células *T*). Las células carroñeras denominadas macrófagos ingieren el invasor y exhiben sus componentes antigénicos internos (*cuadrados*) y externos (*triangulares*) ante los receptores situados en las células *T*. Las células *T*4 "coadyuvantes" (o colaboradoras) se multiplican y producen linfoquinas (*rojo*), señales químicas que regulan a las células *B* y *T*. La interacción con los macrófagos y las células *T*4 insta la maduración de las células *T*8 "asesinas", que circularán por el torrente sanguíneo destruyendo las células infectadas. Simultáneamente, los antígenos externos situados sobre el patógeno interactúan con receptores situados en las células *B*. Si las células *B* reciben señales en forma de linfoquinas, proliferan y secretan anticuerpos que se unen a los antígenos y los neutralizan. También se generan células "de memoria" del antígeno, que permiten al sistema inmunitario enfrentarse de manera más eficaz contra el mismo adversario en encuentros posteriores. Las vacunas propician la generación de células con memoria sin provocar riesgo de enfermedad: presentan al sistema inmunitario las porciones inmunogénicas.

a largo plazo frente a la enfermedad retrovírica quizá no exija el bloqueo total de la infección. Efectivamente, las vacunas con más éxito protegen contra la enfermedad y no contra la infección. Sin embargo, en un aspecto se diferencia la infección retrovírica de la mayoría de las demás infecciones víricas para las que se dispone de vacuna: los genes retrovíricos contienen elementos reguladores que pueden alterar las pautas de crecimiento normal de la célula. Dicho con otras palabras, esos genes pueden causar cáncer.

Por consiguiente, la mera presencia de genes retrovíricos en el cuerpo constituye un motivo de preocupación. Se suscita así la posibilidad de que la vacuna contra el SIDA tenga que bloquear la infección por completo. No resulta práctico esperar tal bloqueo por parte de ninguna vacuna; quienes las preparan cuentan siempre con que resulte tolerable cierto grado de infección. En cualquier caso, ha habido que descartar la opción del virus íntegro y atenuado, pues, aunque incapaz de orquestar la elaboración de viriones, podría resultar cancerosa una fracción del material genético del virus.

Desgraciadamente, los problemas en torno a la vacunación contra el HIV no se limitan a los que conlleva su condición de retrovirus. El HIV posee características propias que le convierten en adversario muy singular.

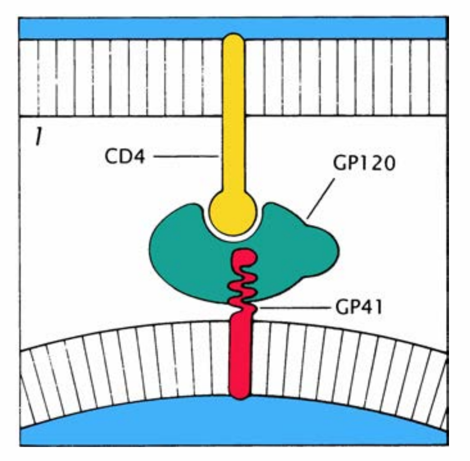
Tal vez la propiedad más perversa del virus sea su propensión a mutar. La tendencia se agrava en el gen que determina la proteína de la cubierta, gp120. Los expertos han centrado buena parte de su atención en gp120 porque se exhibe sobre las superficies del virus y de las células infectadas, lo que le convierte en un blanco probable de la respuesta inmunitaria. Se presume que el virus confunde al sistema inmunitario cambiando sin cesar la secuencia de los aminoácidos de esa proteína más externa. Para que la vacuna aproveche la inmunogenicidad de la molécula gp120, habrá que conocer mucho mejor la diversidad de las variantes de gp120.

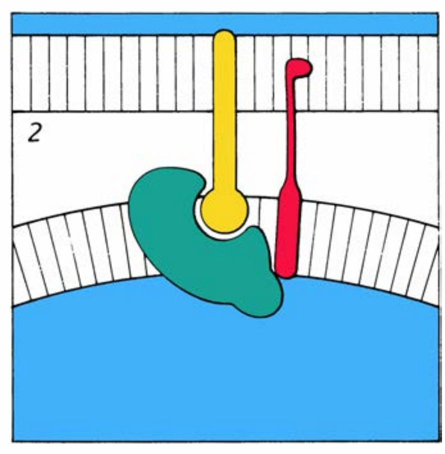
Otro aspecto desalentador de la infección por HIV: pruebas recientes muestran que los viriones pueden quedar atrapados en vesículas, bolsas cerradas del citoplasma celular, sin que ninguna proteína vírica los delate en la superficie de la célula. Sin la presencia de antígenos de superficie, el brazo del sistema inmunitario que actúa mediado por células no puede detectar la infección y, en consecuencia, no ataca a la célula. Para describir ese comportamiento evasivo de los retrovirus animales, Ashley T. Haase, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Minnesota, lo calificó de "caballo de Troya": cuando un virus adopta esa estrategia, el sistema inmunitario jamás consigue vislumbrarlo. Así, el virus podría pasar de una célula a otra del mismo individuo, o incluso transmitirse de una persona a otra, sin dejar de mantenerse oculto.

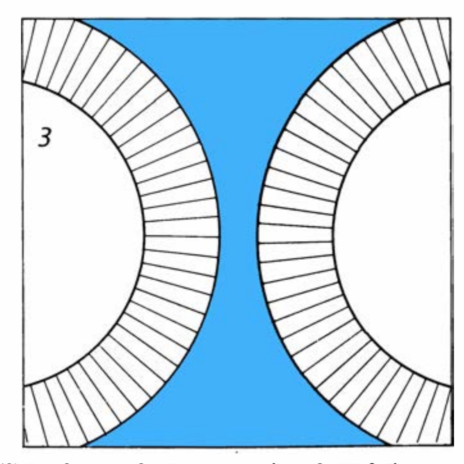
Además, el virus presenta una notable afinidad por CD4, una proteína de la superficie celular a la cual se une [véase "Infección por HIV: cuadro celular", por Jonathan N. Weber y Robin A. Weiss, en este mismo número]. Para impedir esa unión, los anticuerpos inducidos por una vacuna habrían de vencer esa potente afinidad. Los anticuerpos contra la parte del virus que se engarza en el receptor CD4 podrían obstruir mecánicamente el proceso de unión, pero ese enfoque ofrece ciertos riesgos. En particular, los anticuerpos contra el sitio de combinación del virus guardan parecido con el receptor CD4, de tal modo que si, como ocurre con frecuencia, se produjera una segunda ronda de anticuerpos contra los primeros, éstos mimetizarían el sitio de unión situado sobre el virus. En consecuencia, la segunda ronda de anticuerpos podría atacar la proteína CD4, incapacitando o destruyendo precisamente las células que ya han sufrido el ataque del virus.

Pruebas recientes de que las personas infectadas por HIV producen anticuerpos contra CD4 dan credibilidad a esa interpretación. El fenómeno, que constituye una reacción de índole autoinmunitaria, podría darse en cualquier vacuna, pero en las existentes el sitio del virus no tiene por qué ser el constituyente antigénico principal. Es más, hay razón para imaginar que las vacunas que representan otros sitios de la cubierta proteica del HIV podrían desencadenar igualmente una respuesta autoinmunitaria, porque sabido es que ciertas partes de la cubierta mimetizan marcadores normales de la superficie celular.

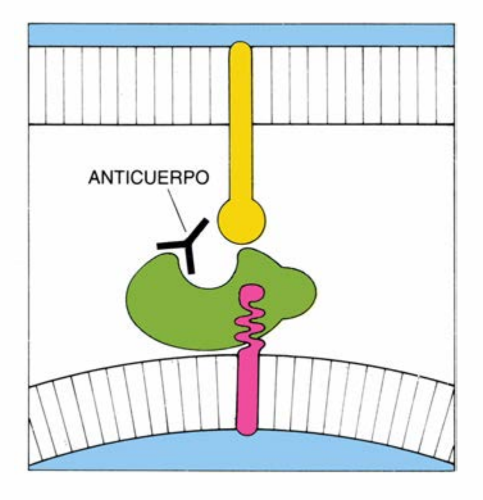
El ataque desencadenado por el HIV contra las células encargadas de vencer la infección suma una nueva dificultad al desarrollo de la vacuna. En particular, a algunos investigadores les preocupa la posibilidad de que la vacuna multiplique la infectividad del virus. Algunas células del sistema inmunitario portan receptores que se enlazan con anticuerpos de la parte opuesta a la región de unión con los antígenos;

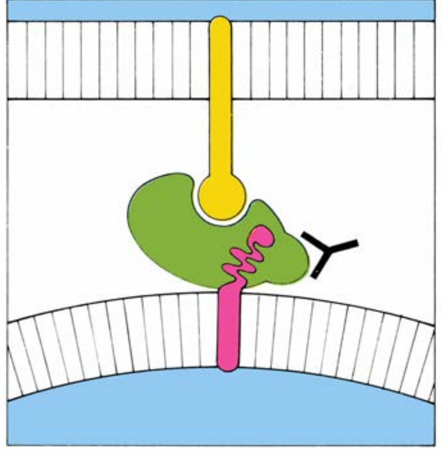
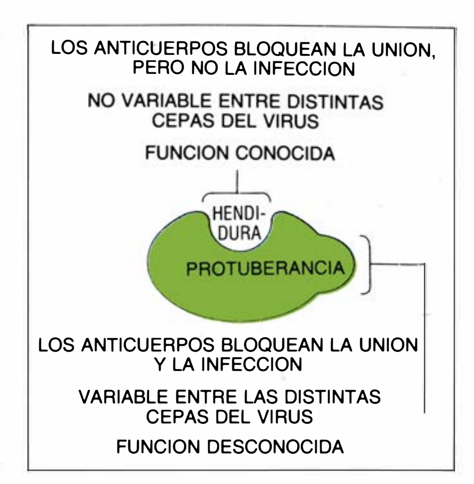






3. PASOS DE LA INFECCION POR HIV. Se distinguen las fases de unión, fijación y fusión, que están mediadas por componentes de la envoltura del virus. En primer lugar, el virus se asocia al receptor CD4, situado en las células sin infectar. La hendidura de gp120 se une a CD4 (*1*); seguidamente gp41 se ancla en la membrana celular (*2*) y ambas membranas se aproximan hasta fusionarse (*3*). Las células infectadas se funden entonces con las que no lo están siguiendo un procedimiento muy parecido. La protuberancia probablemente desempeñe alguna función en el proceso, aunque todavía no ha sido identificada.



4. LOS ANTICUERPOS BLOQUEAN PASOS DE LA INFECCION cuando se unen a la hendidura o a la protuberancia de la proteína gp120. Los anticuerpos contra la hendidura bloquean la unión (*viñeta izquierda*) y los que se enlazan a la protuberancia bloquean la fusión (*viñeta central*). Los dos sitios poseen características distintivas que afectan su capacidad de actuar de inmunógenos, es decir, de sustancias que provocan una respuesta inmunitaria (*viñeta derecha*).

entre ellas figuran los macrófagos, que constituyen objetivos de la infección por HIV. Los anticuerpos unidos al virus libre podrían verse atraídos hacia los macrófagos, lo que incrementaría la probabilidad de que se infectaran. Por tanto, la producción de anticuerpos contra HIV que instaría la vacuna facilitaría la dispersión del virus, en vez de detenerla. No se sabe aún si ese efecto potencia la infección durante la exposición natural al virus.

¿Tiene talón de Aquiles tan recalcitrante virus? Aunque no se ha obtenido aún ninguna vacuna satisfactoria contra retrovirus, los inmunólogos se han enfrentado a otros virus formidables y los han derrotado. El virus que causa la hepatitis *B*, por ejemplo, emplea asimismo elaboradas estrategias para escapar de la destrucción inmunitaria y puede establecer infecciones latentes, persistentes y crónicas. De igual modo, el HIV probablemente no tenga por qué resultar invulnerable.

Se ha comprobado que algunos componentes del sistema neutralizan el virus *in vitro* y que las personas infectadas por HIV lanzan inicialmente potentes asaltos humorales y celulares: producen anticuerpos contra componentes de la envoltura vírica y sus células *T* asesinas reconocen componentes internos del virus y partes de la envoltura. La reacción defensiva puede mantener el virus bajo control durante varios años [véase "Infección por HIV: cuadro clínico", por Robert R. Redfield y Donald S. Burke, en este mismo número]. Sin embargo, los afectados acaban siempre desarrollando el SIDA. El sistema inmunitario lucha, pero no con suficiente fuerza.

El truco consiste en descubrir qué parte del HIV desencadena la respuesta inmunitaria natural más potente y amplificarla lo suficiente para vencer al virus. Podría incluso tratarse de adiestrar al sistema inmunitario para que reconozca sitios antigénicos que suelen estar velados por el virus. Aunque no hay motivo para limitar la investigación a un fragmento particular, la mayoría de los estudios se centran sobre la proteína gp120 de la cubierta.

Las letras *gp* denotan "glicoproteína"; en su estado natural, la proteína está enroscada sobre sí misma, como una soga, y la recubre una nube de moléculas de azúcar (glico-). La ancla a la superficie del virus o de una célula infectada la proteína gp41, que penetra en la membrana superficial. Las glicoproteínas derivan de un precursor denominado gp160.

La nube de azúcar cela a la visión inmunológica la mayor parte de gp120; las moléculas glucídicas son, a lo sumo, poco antigénicas, pues las fabrica la célula hospedadora. Dos rasgos caracterizan la topografía de la molécula: una mella, o hendidura, donde la proteína se une a CD4, y una protuberancia que se proyecta a través de la nube de azúcar. Cuanto sobre ello sabemos es, en gran parte, inferido de las observaciones sobre sus propiedades inmunológicas. Así, porque resulta difícil inducir artificialmente la producción de anticuerpos contra el sitio de unión de CD4, se ha supuesto que el sitio formaría una depresión en la molécula y tal vez se encontrara recubierto por el azúcar. La protuberancia, muy inmunógena, se hallaría expuesta.

Anticuerpos contra ambas regiones han logrado bloquear los pasos iniciales de la infección vírica. Una sucesión común de acontecimientos caracteriza el primer encuentro. La glicoproteína gp120 comienza por unirse al receptor CD4 de una célula no infectada; luego, la gp41 queda anclada en la membrana adyacente y, por fin, las dos membranas empiezan a fusionarse y el virus vierte su contenido en el interior de la célula. Toda reacción inmunológica que bloqueara alguno de esos pasos —unión, fijación o fusión— impediría la infección.

En algunos aspectos, se diría que el sitio donde CD4 se une a gp120 constituye el inmunógeno ideal. Aunque, como se ha mencionado antes, podría provocar una respuesta autoinmunitaria, resulta imprescindible para la función del virus y se conserva en grado muy elevado, es decir, no varía apenas entre las distintas cepas del virus. El proceso que sigue el sistema inmunitario para llegar hasta el sitio CD4 parece muy complejo, amén de exigir una larga exposición al virus: los infectados por el HIV no empiezan a fabricar anticuerpos hasta un año después de la invasión vírica. La vacuna que incrementara la exposición del sitio CD4 facilitaría la reacción inmunológica. Existe sin embargo un problema: los anticuerpos que bloquean la unión no se oponen a la infección con la energía deseable.

En cambio, los anticuerpos que inutilizan los pasos posteriores a la unión actúan muy bien a la hora de bloquear la infección. Scott D. Putney, James R. Rusche y Kashi Javaherian, de la Repligen Corporation, Flossie Wong-Staal y Robert C. Gallo, del Instituto Nacional del Cáncer, y nuestro grupo

de la facultad de medicina de la Universidad de Duke, junto con nuestros compañeros Thomas J. Palker y Barton F. Haynes, hemos demostrado que esos anticuerpos se unen a la porción rizada de la proteína de la envoltura. En efecto, parece que el sistema inmunitario reconoce con suma facilidad y rapidez el sitio inmunodominante de gp120, como se denomina técnicamente ese bucle. Los infectados por HIV producen anticuerpos contra el bucle en las etapas iniciales de la infección, anticuerpos a los que podría corresponderles controlar la dispersión del virus durante el período de latencia de la enfermedad.

Nadie ha sido capaz de definir con certeza la función, por lo demás una de las regiones que muestra mayor variabilidad de la proteína. ¿Es acaso un señuelo? Su prominencia podría desviar la atención del sistema inmunitario de sitios menos accesibles y más esenciales, mientras que su hipervariabilidad le permitiría evadir hábilmente la respuesta inmunitaria que provoca. (Un solo cambio en la secuencia de aminoácidos de la protuberancia crea una especificidad distinta en el anticuerpo.) Podría vencerse esa variabilidad con una vacuna que anticipase todas las formas mutadas, es decir, con algo así como una "protuberancia universal".

Coincidiendo con ese afán por establecer nuevas estrategias para la obtención de vacunas, se está aplicando la primera cosecha de vacunas del SIDA a los humanos. Lo aprendido hasta ahora de los ensayos clínicos no basta para guiar las investigaciones en curso ni para juzgar la superioridad de un enfoque sobre otro. La mayoría de los investigadores sigue la opción de la subunidad; la mayoría de ellos, también, utiliza como subunidad proteínas enteras de la cápside.

Se está trabajando en dos formas de presentación, al menos, para asegurar que el sistema inmunitario no eludirá el antígeno de la envoltura. Una: la subunidad podría formar complejo con un adyuvante; dos: el gen para la subunidad podría insertarse en un virus atenuado que expresara luego la proteína del HIV en su propia envoltura. El primer candidato a vacuna del SIDA que se ha sometido a ensayos clínicos en los Estados Unidos es una subunidad gp160, combinada, como adyuvante, con un producto químico de lo más familiar: el alumbre. Las pruebas de la vacuna, que fabrica MicroGeneSys, Inc., de West Haven, Connecticut, empezaron en octubre de 1987, en el Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas (NIAID). Los resultados obtenidos hasta la fecha son ambiguos, pero los investigadores creen que, aumentando las dosis, mejoraría el comportamiento de la vacuna en prueba. Se ha permitido en Suiza el ensayo en humanos de una vacuna formada por gp120 y un adyuvante, fabricada por la Chiron Corporation de Emeryville, California, y por la compañía farmacéutica suiza Ciba-Geigy AG. En las pruebas participarán unas dos docenas de voluntarios.

En las vacunas que conjugan una subunidad con un adyuvante, el tipo de sustancia acomplejante suele resultar crítico para el comportamiento del producto. El reconocimiento inmunológico podría mejorarse formando complejos de la subunidad con adyuvantes más refinados, piénsese en los liposomas o membranas artificiales y en los complejos inmunoestimulantes. El trabajo realizado por Bror Morein, de la Universidad de Uppsala, ha demostrado la eficacia de ese proceder con otros inmunógenos y parece prometedora su generalización a vacunas experimentales del SIDA.

Sin embargo, los resultados más impresionantes conseguidos hasta la fecha se han obtenido en los ensayos de una vacuna subunidad que utiliza como vector un virus vacunal atenuado. Las pruebas se realizaron en Zaire, donde el virus es endémico. Fueron las primeras de una vacuna del SIDA en seres humanos y sorprendió a muchos que el jefe del grupo de investigación, Daniel Zagury, de la Universidad de París, anunciara que, en noviembre de 1986, junto con los primeros voluntarios, se la había inoculado a sí mismo.

Para crear el vector de la primera inoculación, Zagury y sus colegas utilizaron con el virus vacunal una técnica introducida por Bernard Moss, del NIAID. Tras la inoculación administraron refuerzos de gp160 purificada y una preparación especial de células *T*: células tomadas previamente del mismo individuo, infectadas con el vector del virus vacunal de HIV y matadas antes de reinyectarlas.

El protocolo induce una potente actividad humoral y celular anti-HIV de larga duración. Demasiado complejo como estrategia de vacunación, demuestra, sin embargo, la posibilidad de inmunizar al ser humano frente al HIV. Zagury está buscando un camino más sencillo para provocar la misma respuesta. Mientras, empiezan a llegar los resultados de las pruebas realizadas en los Estados Unidos con una vacuna gp160-virus vacunal de Oncogen, filial de Bristol-Myers Co. y con sede en Seatle, Washington.

Allan L. Goldstein y sus colaboradores, de la facultad de medicina y ciencias de la salud de la Universidad George Washington, figuran entre los primeros investigadores que diseñaron una vacuna subunidad que, en lugar de en un antígeno de la envoltura, se basaba en un componente interno del virus. Su candidato a vacuna, HGP-30, lo fabrica Viral Technologies, Inc., de Washington, D.C. Se está sometiendo a pruebas clínicas en Londres y se espera la aprobación para ensayarlo en los Estados Unidos. HGP-30 mimetiza una parte de la proteína p17 que tapiza el interior de la envoltura del HIV. La proteína queda, probablemente, expuesta al ataque inmunitario durante la degradación que tiene lugar en los macrófagos y en las células infectadas: las personas que portan el HIV producen anticuerpos contra p17 y sus células infectadas y exhiben a menudo la proteína sobre su superficie.

Angus G. Dalgleish, del Centro de Investigaciones Clínicas de Harrow, Inglaterra, y Ronald C. Kennedy, de la Fundación Sudoccidental para Investigaciones Biomédicas, de San Antonio, Texas, investigan un enfoque algo más esotérico de atacar el problema. Ambos forman parte de un consorcio internacional integrado por el Imperial Cancer Research Fund, el Colegio Universitario de Londres y Becton Dickinson Monoclonal Center, Inc. Su planteamiento considera que los anticuerpos que mimetizan el receptor para el patógeno —en este caso CD4— compiten muy bien con el receptor a la hora de unirse al patógeno. Pueden obtenerse esos anticuerpos mediante un inmunógeno que represente la "imagen interna" del receptor, del mismo modo que una llave representa la imagen interna de la cerradura. Las inoculaciones de anticuerpos contra CD4 deberían propiciar la formación de una población de anticuerpos semejantes a CD4: los anticuerpos anti-idiotipo, que sujetarían los virus libres que se encontraran en la sangre. Se ha comprobado, en efecto, que el CD4 fabricado por ingeniería genética inhibe *in vitro* la infección por HIV y ya se han previsto ensayos clínicos de esa sustancia. En Londres, dos individuos han recibido inoculaciones anti-idiotipo, pero no se conoce ningún resultado.

TIPO DE VACUNA	GRUPO DE INVESTIGACION	TIPO DE INMUNOGENO	INMUNOGENOS ENSAYADOS EN SERES HUMANOS
VIRUS MUERTO	Instituto Salk de Estudios Biológicos Universidad de California en Davies	HIV completo o desintegrado, inactivado, al que se le ha retirado el material genético	HIV inactivado completo en personas infectadas
SUBUNIDAD HIV CON ADYUVANTE	Genentech Inc. Microgene-Sys, Inc. Inmuno AG Instituto Nacional del Cáncer Repligen Corporation/Merck Sharp & Dohme Centro Médico de la Universidad de Duke Ciba Geigy AG/Chiron Corporation Laboratorios Smith Kline & French Instituto Merrieux/ Cambridge Bioscience Corporation Viral Technologies, Inc. Universidad de Uppsala Instituto Wistar de Anatomía y Biología Universidad de París Fundación Sudoccidental de Investigación Biomédica	Envoltura del HIV, fragmentos de proteínas de la envoltura u otros antígenos estructurales fabricados por células sometidas a ingeniería genética o sintetizados en el laboratorio	gp160, gp120 y fragmento sintético de p17
SUBUNIDAD HIV EN UN VIRUS VECTOR	Universidad de París Bristol Myers, Co. Instituto Merrieux/Transgene S.A. Laboratorios Wyeth Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas Instituto Nacional del Cáncer	Gen para la proteína de la envoltura del HIV insertado en el virus vacunal o en adenovirus, o en células infectadas con HIV/recombinante vacunal	Virus vacunal/HIV recombinante y células infectadas con el recombinante
ANTI-IDIOTIPO	Centro de Investigaciones Clinicas/ Fundación Sudoccidental de Investigación Biomédica/Becton Dickinson Monoclonal Center. Inc/Imperial Cancer Research Fund/University College de Londres	Anticuerpo contra CD4	Anticuerpo contra CD4

5. LAS INVESTIGACIONES SOBRE VACUNAS contemplan varias estrategias, que se encuentran en diversas fases de ensayo. Las vacunas subunidad son las que, con gran diferencia, más abundan. Se preparan conjugando un fragmento del HIV con un adyuvante, o bien insertando un gen que codifique una proteína del HIV entre los genes de un virus "vector" inocuo. Las vacunas anti-idiotipo constan de anticuerpos que llevan una imagen interna del receptor CD4, con el fin de instar la formación de otro conjunto de anticuerpos que se parecen a CD4 y compiten con él a la hora de unirse al HIV. Las vacunas de HIV muerto, que inmunizan con el virus completo o roto, se consideran demasiado peligrosas para su inoculación en individuos que no han estado expuestos al HIV. Esta relación parcial no es, de ningún modo, exhaustiva; el campo crece rápidamente y muchos grupos exploran más de un enfoque y colaboran con otros.

Jonas Salk y sus colegas, del Instituto Salk de Estudios Biológicos, han preparado una vacuna experimental a partir de HIV muerto. Ante los riesgos que entraña la inoculación de viriones enteros, la vacuna sólo servirá para fomentar la reacción inmunitaria en personas que ya han sufrido la infección. Tales vacunas, denominadas de postexposición, han mostrado cierta eficacia en infecciones por el virus de la rabia, pero está por probar que la presenten en el caso de las infecciones por retrovirus. Salk ha administrado su vacuna a una docena aproximada de individuos con los síntomas iniciales del SIDA. Por el momento sus informes no hablan de beneficios apreciables.

Aunque escasean los resultados alentadores, es de destacar la abundancia de candidatos que han alcanzado la fase de ensayo en humanos sólo cuatro años después de descubrirse la causa del SIDA. El progreso atestigua los arduos esfuerzos realizados por los investigadores de vacunas, en Occidente y en otros países, en su lucha contra una de las enfermedades víricas más intrincadas que conoce la historia de la medicina. Sin embargo, en un aspecto al menos, quienes buscan la vacuna del SIDA siguen trabajando en la oscuridad, si se les compara con sus predecesores: no disponen de ningún modelo animal de la enfermedad.

Otras enfermedades víricas humanas cuentan con análogos entre los animales de laboratorio, pero la mayoría de los animales no contraen el SIDA a partir del HIV. Nadie sabe por qué, y se están realizando enormes esfuerzos para aclararlo, pues la resolución de ese enigma quizá permitiría conocer algún mecanismo de defensa de los seres humanos frente al virus. Los chimpancés son susceptibles de infección, pero los individuos a los que se les inoculó el virus, hace varios años, no muestran todavía signos de enfermedad.

Varios avances anunciados a comienzos de este año permiten confiar en una opción alternativa. Los macacos infectados con el HIV-2 (una variante del HIV que predomina en Africa Occidental) han contraído el SIDA, convirtiéndose así en los primeros animales subhumanos que han adquirido el mal a partir de un retrovirus humano. El hallazgo ha animado a la comunidad investigadora, porque demuestra que los animales pueden contraer el SIDA y porque resulta mucho más fácil trabajar con macacos que con chimpancés. Sin embargo, no está claro hasta qué punto podrá aplicarse la experiencia de HIV-2 a su pariente patógeno más común, y posiblemente más patógeno también, el HIV-1. Hay datos de acuerdo con los cuales los conejos infectados con el HIV muestran ciertos signos de la enfermedad.

Podría emplearse otros retrovirus como análogos del HIV. El de la inmunodeficiencia de los simios (SIV), por ejemplo, causa en los monos una enfermedad muy parecida al SIDA. Desgraciadamente, la primera prueba de una vacuna de SIV, realizada en el Centro de Primates de Nueva Inglaterra en Southboro, fracasó. Se están investigando, asimismo, retrovirus que causan síndromes de inmunodeficiencia en vacas y gatos.

Por el momento no hay modo de establecer un criterio sobre la eficacia de las vacunas del SIDA antes de inyectar-

las en seres humanos. Cuando las vacunas de otros tipos alcanzaban la etapa de comprobación en el hombre, los investigadores poseían ya una idea definida de la clase de respuesta inmunitaria que era necesaria para defenderse de la enfermedad. Pero nadie sabe en qué consiste la inmunidad que protege frente al SIDA. ¿Acaso cierto título de anticuerpos? ¿Un determinado nivel de actividad de las células *T* asesinas? ¿Algún tipo de interacción sinérgica entre ambos?

Y ¿cuándo cabe juzgar satisfactoria una determinada inmunización? La ética exige que los clínicos aconsejen a sus voluntarios en el sentido de evitar comportamientos que propicien la infección por HIV; la baja incidencia de SIDA en esas personas podría, pues, reflejar la adopción de "prácticas sexuales seguras" y no la acción de una vacuna experimental. ¿Cómo tener la certeza de que la vacuna ha evitado la enfermedad limitándonos a inyectársela al receptor y a observar las consecuencias? Considerando que el período de latencia de la enfermedad puede durar cinco años, ¿cuánto deben esperar los médicos hasta concluir que se ha conferido protección?

Los médicos cuentan, además, con enfrentarse a una escasez de voluntarios dispuestos a someterse a las pruebas. Primero, porque, comprensiblemente, los sanos serán reacios a probar en sí una vacuna que no ha demostrado su eficacia; y, en segundo lugar, porque quizá no haya suficientes personas en las categorías de alto riesgo y los resultados carezcan de valor estadístico. (Es tan insignificante la probabilidad de que los individuos de los grupos de bajo riesgo se topen con el virus que resultaría virtualmente imposible demostrar la eficacia del fármaco en un período de tiempo razonable.)

Se agravará el problema del reclutamiento de voluntarios, a medida que se desarrollen más vacunas. El ensayo de cada vacuna requiere de 50 a 100 voluntarios de alto riesgo para las pruebas de la primera fase; en la fase final del ensayo, podrían participar miles de personas. Cada voluntario sólo puede intervenir en una prueba. En teoría esos ensayos masivos podrían realizarse en ciertas áreas del Tercer Mundo, donde el virus es endémico, pero esos programas se verían envueltos en complicaciones de índole política, social y logística. ¿Debe imponerse un límite al número de vacunas aprobadas para su ensayo en seres humanos?

En último lugar, no se han resuelto todavía el capítulo de las responsabilidades de todo tipo que rodean los ensayos de las vacunas del SIDA. Científicos de la industria privada, entre ellos, Maurice R. Hilleman, del Instituto Merck de Investigación Terapéutica, han advertido que la indefinición de los riesgos y daños relativos a la vacuna, así como a la compensación por los mismos, podrían obstaculizar el avance en su investigación. Es preciso establecer un marco que permita a las compañías abordar el desarrollo y ensayo de vacunas sin el temor a verse empapeladas en pleitos judiciales.

Vistas las dificultades que se ciernen sobre la vacuna del SIDA, sería fácil caer en el desaliento. También a Jenner la situación debió parecerle desesperada. La vacuna contra el HIV es la mayor aspiración de la investigación sobre el SIDA y representaría, además, un gran triunfo para los virólogos.

Es ya una maravilla que científicos de todo el mundo colaboren en el esfuerzo. Muchos de ellos están integrados en el grupo internacional de Gallo, el HIVAC (HIV-vacuna), que reúne a investigadores de diez países. Importantes programas de investigación se han abierto camino en Gran Bretaña, Francia, Suecia, Alemania y el Japón. El Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos ha diseñado un plan para el desarrollo de la vacuna basado en los denominados "Grupos Cooperativos Nacionales de Desarrollo de la Vacuna", que han de coordinar la aportación del gobierno y la industria con los esfuerzos académicos. Y otros muchos expertos, de forma independiente, acumulan y comparten experiencias sobre multitud de tipos de virus, sobre los mecanismos de la regulación génica y sobre diversos aspectos del sistema inmunitario. No creemos que tan aguerrido equipo pierda la partida del HIV.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

PLAGUES AND PEOPLES. William H. McNeill. Doubleday & Co., 1976.

WHITHER IMMUNIZATION AGAINST VIRAL INFECTIONS? Maurice R. Hilleman en *Annals of Iternal Medicine*, vol. 101, n.º 6, págs. 852-858; diciembre de 1984.

PROSPECTS FOR A VACCINE TO PROTECT AGAINST AIDS. Maurice R. Hilleman en *Viral Hepatitis and AIDS*, dirigido por Víctor M. Villarejos. Editorial Trejos Hermanos (San José, Costa Rica), 1987.

NATURAL IMMUNITY TO HIV AND ITS POSSIBLE RELATIONSHIP TO VACCINE STRATEGIES. Dani P. Bolognesi en *Microbiological Sciences*, vol. 5, n.º 8, págs. 236-241; agosto de 1988.

Dimensiones sociales del SIDA

El SIDA deja al descubierto las debilidades ocultas de los grupos humanos; los métodos empleados para hacer frente a la epidemia repercutirán profundamente en el futuro de la sociedad

Harvey V. Fineberg

La epidemia del SIDA está dejando al descubierto vulnerabilidades ocultas de la condición humana, tanto biológicas como sociales. El SIDA incita a actos de heroísmo y de generosidad; pero también provoca reacciones mezquinas e irracionales. El SIDA plantea, bajo un nuevo ángulo, nuevas reflexiones sobre el sentido de los valores, obliga a reexaminar la actuación de las instituciones en las que confiamos y pone a la sociedad ante la necesidad de adoptar medidas colectivas que, con los años, se convertirán en un referente clave de nuestra época.

En los siete años transcurridos desde que se identificó el SIDA, la epidemia ha afectado a casi todos los sectores de la sociedad. Sus repercusiones han llegado a todas las instituciones, desde las familias, los colegios y las comunidades de vecinos hasta las empresas, los tribunales, el ejército, los gobiernos y las administraciones locales. También ha influido profundamente en la práctica científica, médica y asistencial en el mundo entero.

Por su relación con la sexualidad, la sangre, las drogas y la muerte, el SIDA evoca temores e inhibiciones profundas del ser humano. Susan Sontag escribe en su obra *La enfermedad y sus metáforas*: "Aunque la mixtificación de una enfermedad siempre tiene lugar en un marco de esperanzas renovadas, la enfermedad en sí ... infunde un terror absolutamente extemporáneo. Basta ver una enfermedad cualquiera como un misterio, y temerla intensamente, para que se vuelva moralmente, si no literalmente, contagiosa ... El contacto con quien sufre una enfermedad supuestamente misteriosa tiene inevitablemente algo de infracción; o peor, algo de violación de un tabú."

HARVEY V. FINEBERG es decano de la Escuela de Salud Pública de Harvard. Le interesa el tema de la toma de decisiones en el ámbito médico y gubernamental y ha colaborado en la elaboración de la política del gobierno estadounidense en relación con la epidemia del SIDA. Formaba parte del comité del Instituto de Medicina de la Academia Nacional de Ciencias que publicó en 1986 el informe *Confronting AIDS* (Para hacer frente al SIDA). Fineberg se formó en la Universidad de Harvard, por la que se licenció en medicina y se recibió de doctor.

Aunque se referían al cáncer, las reflexiones de Sontag resultan todavía más apropiadas para el SIDA, una enfermedad que es literal y moralmente contagiosa. Al hecho del contagio se suma la estigmatización de las conductas asociadas con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) en Occidente: relaciones homosexuales y consumo de drogas por vía intravenosa. La identificación del virus y su forma de propagación, aun siendo convincente para los científicos y epidemiólogos, no basta para disipar del todo la sensación de misterio y de atávico temor entre la opinión pública. Las prendas protectoras que visten innecesariamente los trabajadores sanitarios encargados del traslado de una persona enferma de SIDA recuerdan la indumentaria que usaban los médicos para tratar a las víctimas de la peste en la Francia del siglo XVIII. Muchos de los que se ha sabido que eran portadores del virus han perdido sus empleos, hogares y amistades. Se ha negado el acceso a los centros de enseñanza pública a los niños afectados de SIDA y, en 1987, una importante compañía aérea se negó a transportar durante un tiempo a los sidosos. Algunas funerarias se han negado a trasladar hasta su sepultura a los fallecidos del síndrome.

El SIDA es una afección moderna. Una epidemia fomentada por los cambios de las costumbres sociales y del estilo de vida que caracterizan la segunda mitad del siglo XX: la urbanización en Africa, los movimientos occidentales de conciencia y liberación homosexual, el desarrollo de tecnologías que permiten conservar y transportar los factores coagulantes de la sangre para los hemofílicos y el moderno transporte aéreo. A diferencia de otras enfermedades infecciosas, el virus del SIDA lo transmite el portador humano; en su transmisión no parece intervenir ningún insecto ni otro vector animal y el virus no presenta exigencias climáticas especiales. Que la transmisión se efectúe directamente de una persona a otra convierte la enfermedad —al menos potencialmente— en problema universal. Es la única afección contemporánea que se considera un problema de la máxima urgencia en los países industrializados y en los menos desarrollados.

El HIV actúa con alevosía. Corrompe los fluidos vitales, transforma la sangre y el semen de fuentes de vida en instrumentos de muerte. El virus se infiltra en el material genético de algunas células escogidas, donde puede permanecer latente durante largos períodos. En su fase activa, va minando el sistema inmunitario del cuerpo hasta dejarlo inerme ante cualquier infección oportunista. Durante el período de latencia, que puede durar, por término medio, ocho años o más, el paciente se encuentra perfectamente sano, pero puede transmitir el virus a otras personas. La infección por HIV aún es incurable, cual significativo recordatorio de que la humanidad sigue sometida a la tiranía de la naturaleza.

Por su asociación con prácticas sexuales y su prolongado período de latencia, el SIDA ha modificado nuestras convicciones sobre las relaciones humanas, el amor y la sexualidad, suscitando enconados debates sobre esas materias. La epidemia del SIDA ha despertado en la sociedad la conciencia de que existe la homosexualidad, incitando a algunos a la comprensión y la tolerancia y reforzando la aversión de otros. Diez años atrás, difícilmente ha-

bría podido preverse la desenvoltura y facilidad con que muchos hablan ahora en público de homosexualidad, prácticas sexuales, el uso de condones y otros asuntos afines. El deseo de tantos de que los medios de comunicación aborden temas hastas ahora tabú prueba la repercusión del SIDA sobre el discurso público. En la presentación del programa televisado sobre la Experiencia Nacional para la Comprobación de los Conocimientos sobre el SIDA, transmitido en los Estados Unidos en septiembre de 1987, se advertía que el material podría ofender a algunos espectadores y se insistía en que casi todas las personas entrevistadas durante la preparación del programa habían manifestado su convencimiento de que era importante tratar en público el tema. Estos comentarios tranquilizadores sobre la necesidad de hablar con franqueza del síndrome de la inmunodeficiencia muy pronto resultarán superfluos, pues será evidente para todos que ya no podemos seguir guiándonos por antiguas inhibiciones para discutir sobre las prácticas sexuales y otros factores de riesgo relacionados con esa enfermedad.

La epidemia del HIV está señalada por bruscas variaciones en la composición geográfica, racial y de género. En la escala mundial se han identificado tres pautas diferenciadas en la distribución del SIDA. En los países industrializados donde se da un gran número de casos, las vías predominantes de propagación han sido las actividades homosexuales y el consumo de drogas por vía intravenosa; la proporción entre hombres y mujeres afectados es, aproximadamente, de 10 a 1. En Africa central, oriental y meridional y en algunas zonas del Caribe predomina la transmisión heterosexual, con una relación de 1 a 1 entre hombres y mujeres afectadas. En esas regiones del mundo económicamente desfavorecidas se registra un alto índice de transmisión perinatal y el contagio a través de las transfusiones sanguíneas sigue constituyendo un problema importante, por lo inadecuado de los métodos de detección, o su carencia. En otras zonas del mundo, como el este de Europa, Oriente Medio y Asia, se han detectado muy pocos casos. Las autoridades de esos países tienden a atribuir la mayoría de ellos a los viajes a zonas donde la enfermedad es endémica o al contacto con viajeros procedentes de ellas, de igual modo que en los Estados Unidos suelen atribuirse los casos de transmisión heterosexual al contacto con individuos bisexuales o consumidores de drogas por vía intravenosa. La presente situación no debería considerarse en ninguno de los dos casos como una garantía para el futuro.

La distribución geográfica del SIDA en el interior de los Estados Unidos es sumamente dispar; las minorías se hallan desproporcionadamente representadas entre los afectados y el consumo



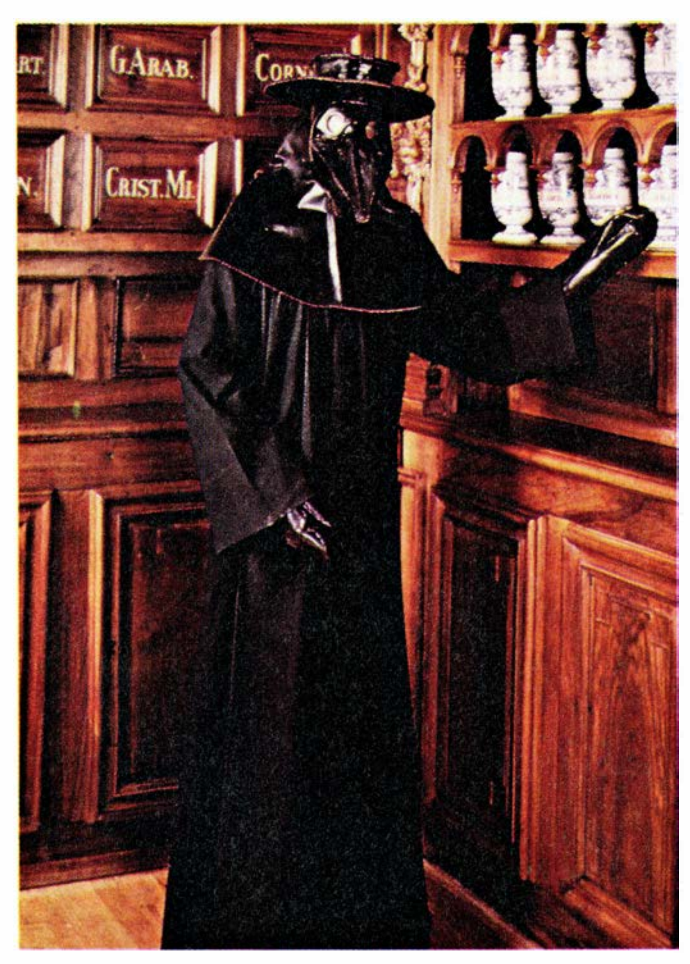
1. UN TAPIZ CONMEMORATIVO recuerda las vidas arrebatadas por el SIDA. Cada recuadro representa a un residente de Nueva York fallecido de la enfermedad. El tapiz, que vemos durante su exhibición en el Central Park, se incorporará al tapiz nacional del proyecto Recordatorio de los Nombres del SIDA.

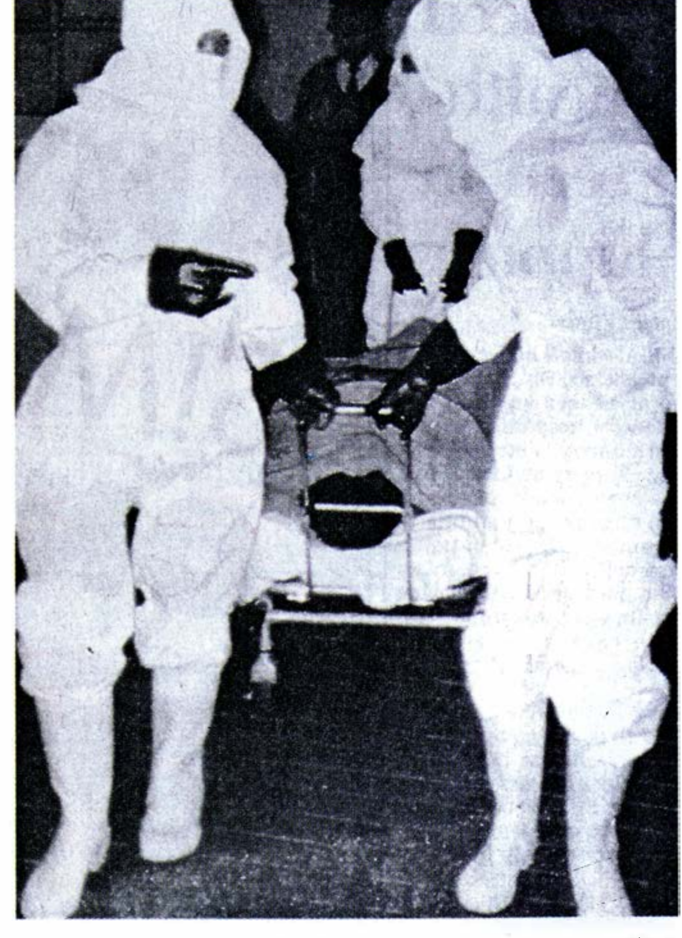
de drogas por vía intravenosa interviene de manera creciente en su transmisión. A mediados de 1988 se habían detectado un total de 65.000 casos en los Estados Unidos. Más de la mitad de los estados han dado cifras inferiores a los 400 afectados, en una gama que va desde los menos de 10 casos de Dakota del Norte y del Sur hasta los 16.000 en Nueva York. Se espera que la distribución continúe manteniéndose sesgada durante un tiempo; pero el resto del país muestra tendencia a equiparar sus cifras con las de los epicentros de la epidemia, situados en las ciudades de Nueva York y San Francisco. En 1984, la mitad de todos los casos de SIDA conocidos en los Estados Unidos correspondían a estas ciudades; en 1987, en ellas se dieron sólo el 25 por ciento de los casos.

En San Francisco, el 85 por ciento de los casos de SIDA declarados corresponden a varones homosexuales que niegan haberse inyectado drogas; en cambio, en Nueva York, un 36 por ciento de los casos están relacionados con el consumo de drogas por vía intravenosa. La mayoría de las mujeres infectadas con el virus, que constituyeron más del 10 por ciento de nuevos casos de SIDA declarados durante la primera mitad de 1988, se han visto expuestas al contagio por el consumo de drogas por vía intravenosa, y se estima que el 70 por ciento de los casos de infección por HIV entre los recién nacidos está también relacionado con dicho consumo. La epidemia ha afectado con particular intensidad a los grupos minoritarios. Las poblaciones negra y de origen hispanoamericano (los "hispanos") constituyen un 20 por ciento de los ciudadanos, pero se da en ellas el 40 por ciento de los casos de SIDA.

Los principales medios para frenar la propagación del HIV (la educación y la modificación de las pautas de comportamiento) son, a la vez, evidentes y difíciles de concretar. La conducta asociada a la sexualidad y el consumo de drogas tiene una base biológica, está socialmente condicionada y se resiste al cambio. En algunas de las comunidades homosexuales más gravemente afectadas por el SIDA, sobre todo en San Francisco, el esfuerzo educativo intensivo y continuado se ha visto recompensado con asombrosos cambios de conducta y el freno de la transmisión del HIV.

Pero sigue mediando una gran distancia entre el hecho de estar informado y la actuación personal. Un sondeo a escala nacional, realizado en agosto de 1987, reveló que más del 90 por ciento de los norteamericanos sabían que podían contraer el SIDA por contacto sexual o compartiendo la jeringa y la aguja hipodérmica con una persona infectada. Sin embargo, interrogados sobre la posibilidad de contraer el SIDA, un 90 por ciento de los que contestaron a la pregunta juzgaban bajo o inexistente su propio riesgo. Según encuestas realizadas en 1987 en la ciudad de Nueva York, dentro de una campaña de publicidad en favor de la prevención, el 80 por ciento de los preguntados estaba de acuerdo en que los individuos sexualmente activos deberían llevar consigo condones y que las mujeres deberían pedirle a su pareja sexual que los usase. Sin embargo, el número y frecuencia de los contactos sexuales declarados no había cambiado





2. EL TEMOR AL CONTAGIO constituía un motivo legítimo de preocupación durante la peste de 1720, cuando los médicos franceses adoptaron una indumentaria especial para evitar la infección a través de los fluidos respiratorios y las pulgas. Aunque no está justificado, en el caso del SIDA ese temor se manifiesta de modo generalizado. A la derecha, encargados de ambulancia de Hong Kong vestidos con prendas protectoras para transportar un paciente con SIDA.

en el último mes y más de un 60 por ciento de los encuestados manifestaron que más de una vez no habían utilizado preservativo. Si se mide la eficacia de ese tipo de educación por los cambios inducidos en la conducta, los avances no serán fáciles.

Preocupa en particular a las autoridades sanitarias el aumento de la infección por HIV entre los consumidores de drogas por vía intravenosa. En 1987 representaban el 16 por ciento de los nuevos casos de SIDA; en la primera mitad de 1988, la cifra se ha elevado al 21 por ciento. Los análisis de suero indican que el 50 por ciento o más de los drogadictos por vía intravenosa de la ciudad de Nueva York son portadores de anticuerpos del HIV. Se estima que, de los más de 1,2 millones de consumidores de drogas por vía intravenosa de los Estados Unidos, no llegan a 250.000 los que reciben tratamiento. En algunas ciudades, las listas de quienes desean someterse a tratamiento superan ya los seis meses de espera.

Esos datos poco esperanzadores impulsaron a la Comisión Presidencial para la Epidemia del Virus de la Inmunodeficiencia Humana a solicitar la creación de 2500 nuevos centros de tratamiento y un incremento anual de 1500 millones de dólares en la inversión en los programas de control de drogas. En el plano comunitario, en varias ciudades han empezado a trabajar asistentes sociales de calle que intentan proteger a los consumidores de drogas del HIV enseñándoles a desinfectar sus agujas y jeringas con una solución de lejía. Siguiendo el ejemplo de algunas ciudades europeas, en Portland, Oregon, se introdujo hace poco un programa experimental destinado a proporcionar agujas estériles a los consumidores de droga a cambio de la entrega de las usadas. En Boston y Nueva York se han presentado propuestas parecidas, que han suscitado considerable controversia. Quienes las critican manifiestan su oposición a cualquier apariencia de aprobación del consumo de drogas por parte de las autoridades y dudan de la eficacia de estos programas de intercambio de agujas hipodérmicas; los partidarios de las medidas reafirman el valor superior de la protección de la vida y argumentan que deben introducirse programas de prueba.

Otra propuesta controvertida, encaminada a frenar la propagación del SIDA y sometida a la consideración de las cámaras de más de 30 estados federales, es la obligatoriedad de los análisis prematrimoniales para detectar la presencia de anticuerpos del HIV. Las autoridades sanitarias y otras personas han manifestado su oposición insistente a ese tipo de medidas, con el argumento de que la introducción de análisis prematrimoniales universales resultaría contraproducente en estos momentos. Señalan que esas pruebas ofrecerían muy pocos resultados claramente positivos entre una población de bajo riesgo y, en cambio, provocarían una sobresaturación de los centros de análisis y un despilfarro de recursos, además de despertar innecesaria ansiedad entre los sometidos a ellas. En general, los argumentos aducidos en contra de los análisis generalizados han sido convincentes, si bien varios estados, Illinois, por ejemplo, aprobaron leyes en ese sentido el pasado año. Pero las primeras experiencias de su aplicación en Illinois confirman las predicciones de las autoridades sanitarias y sugieren que el análisis premarital universal conlleva más problemas que ventajas.

Como sucede en el caso de muchas otras medidas de salud pública, importa que las decisiones sobre los análisis generalizados para la detección del HIV se revisen a la luz de la evolución observada en la dinámica de la epidemia del SIDA. Al aumentar la incidencia de la enfermedad, disminuirá la proporción de falsos resultados positivos en relación a los positivos auténticos. (Ello se debe a razones técnicas que desbordan, hasta cierto punto, los límites de este artículo, aunque básicamente depende del incremento de la proporción infectada de la población.) Las técnicas de análisis y la fiabilidad de los laboratorios donde se realicen las pruebas también mejorarán. Y si se consiguen avances terapéuticos, como el desarrollo de un tratamiento eficaz y seguro para los portadores asintomáticos del HIV, resultará más deseable insistir en la generalización de los análisis de anticuerpos.

Frenar hoy la propagación de la infección por HIV en los Estados Unidos exige prestar una atención especial a los grupos minoritarios. Algunos dirigentes negros se han mostrado comprensiblemente reacios a añadir el estigma del SIDA a las dificultades del racismo. Sin embargo, abundan cada vez más quienes se muestran dispuestos a responder al desafío de frenar la propagación del HIV. Por ejemplo, la cantante Dionne Warwick, nombrada embajadora de salud por el Departamento de Salud y Servicios Humanos en 1987, ha decidido conceder prioridad al SIDA y ha concentrado sus esfuerzos en las minorías, recabando el apoyo de otros personajes famosos para recaudar fondos para los servicios de educación, investigación y atención a los pacientes. Durante el año fiscal de 1988, el Centro de Control de las Enfermedades de los Estados Unidos gastó 10 millones de dólares en programas estatales de lucha contra el HIV en las comunidades minoritarias; de ellos, tres millones se destinaron a financiar las organizaciones comunitarias. Algunas fundaciones privadas también prestan especial atención a los programas centrados en esas minorías. Con la ayuda de la Kaiser Family Foundation, de Menlo Park, California, la facultad de medicina del Morehouse College de Atlanta está gestionando un programa de promoción de salud que incluye la educación sobre prevención del SIDA entre las comunidades minoritarias de 15 estados del este del país.

El consumo de drogas por vía intravenosa encuentra un terreno abonado en las zonas aquejadas por graves problemas de desempleo, falta de viviendas, dependencia de la beneficencia, prostitución, delincuencia, abandono escolar y madres adolescentes. Se trata de situaciones tan interrelacionadas que, a largo plazo, resulta imposible resolver ninguna de ellas sin crear antes la infraestructura básica de empleos, colegios y viviendas necesaria para cualquier comunidad. Tal infraestructura contribuiría en mucho a fomentar el respeto personal, la dignidad y las esperanzas de futuro de los individuos, capaces de evitar, ya de entrada, la búsqueda de una salida a través de la droga.

Tal vez el fantasma del SIDA mueva a la nación a encararse con esas realidades. La posibilidad más preocupante es que la discriminación racial quede encubierta bajo la falsa creencia de que el SIDA es un problema que afecta a los negros e hispanos pobres y que los ciudadanos anglosajones de clase media no tienen por qué preocuparse. Es tan peligroso y tan corto de miras por parte de éstos considerar el SIDA como una enfermedad que afecta a las minorías, como lo ha sido para los negros e hispanos considerarla una enfermedad de los homosexuales blancos. Cualquier persona que practique actividades asociadas a un riesgo, incluidas las relaciones heterosexuales fuera del marco de una pareja monógama, se expone a contraer el virus. Ese riesgo actualmente es muy bajo en algunas zonas geográficas y para determinados grupos de

población, pero nadie puede anticipar con seguridad la evolución de la epidemia del HIV en los próximos 25 años.

La aparición del SIDA ha dejado una impronta indeleble sobre la práctica de la medicina en los Estados Unidos. La adopción de precauciones universales en muchos hospitales ha llevado a considerar la sangre, membranas mucosas y fluidos corporales de todos los pacientes como potenciales fuentes de contagio para el personal sanitario. En las ciudades con gran número de pacientes afectados por el SIDA, algunos hospitales han creado pabellones especiales para esos enfermos hospitalizados. En el otro extremo del espectro, un hospital pediátrico privado anunció recientemente su decisión de no admitir niños portadores del HIV. Si una vez hospitalizado un niño se descubre que es portador del virus, tendrá que trasladarse a otro hospital. El mismo centro ha introducido un programa de análisis sistemáticos de su personal para garantizar que el HIV no penetre en la institución. Muchos hospitales reconocen que no quieren que el SIDA ahuyente a los "verdaderos" pacientes: los que pueden pagar sin problemas las facturas.

El SIDA puede someter a enormes tensiones a los trabajadores de la salud. Médicos y enfermeras se enfrentan con jóvenes terriblemente enfermos y aquejados de un mal para el que en estos momentos no existe cura. Los sistemas médicos y de seguros en cuyo contexto trabajan se muestran reacios a financiar el tipo de servicios de asesoramiento, tratamiento en ambulatorio y hospitalización que el paciente requiera. El médico puede verse desgarrado por un conflicto entre sus pacientes y sus seres queridos, familiares y amigos; otros enfermos del síndrome pueden no contar con ningún tipo de apoyo social.

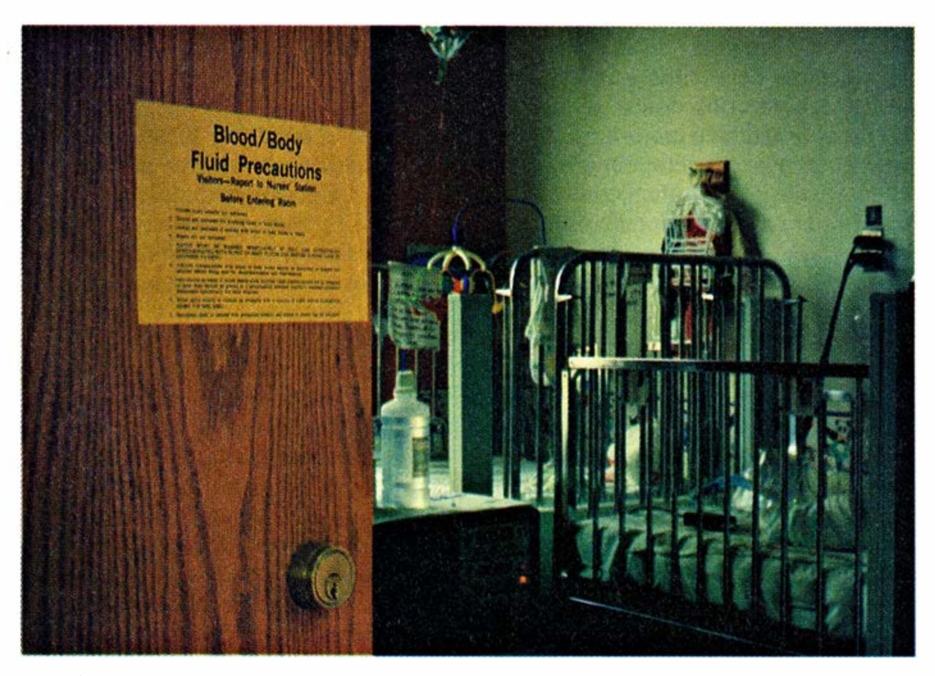
Más aún, los trabajadores de la salud tienen temores justificados del peligro que conlleva la exposición ocupacional al contacto con el HIV, aunque el riesgo sea pequeño. (Los datos disponibles sugieren que el riesgo de transmisión por un único pinchazo de una aguja hipodérmica no supera el 0,5 por ciento.) Algunos pueden tener prejuicios o emitir juicios morales contra el comportamiento de sus pacientes. Está disminuyendo el número de médicos que deciden especializarse en medicina interna, y el motivo podría estar relacionado en parte con el SIDA. Ninguna otra enfermedad de los tiempos modernos ha generado tanta frustración, resentimiento y ansiedad, ni ha exigido tanta compasión, inteligencia, altruismo e integridad por parte de los profesionales de la salud.

Una enfermedad como el SIDA grava una economía en muchos aspectos. El SIDA representa una carga económica para cada empresa, colegio, organismo público, congregación religiosa o grupo comunitario preocupado por la epidemia. En los próximos diez años, los gastos directos (médicos, científicos y sociales) asociados al SIDA representarán un coste de varias decenas de miles de millones de dólares para los ciudadanos norteamericanos; a los cuales se sumarán varios centenares de miles de millones más en gastos indirectos (como salarios perdidos por fallecimiento e invalidez prematuros).

El Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos ha pasado de dedicar alrededor de 60 millones de dólares a gastos asociados con el SIDA en el año fiscal de 1984 a un gasto de más de 900 millones en el año fiscal de 1988. La cantidad solicitada para el presupuesto de 1989 supera los 1200 millones, incluidos 400 millones para el Centro de Control de las Enfermedades y 600 millones de dólares para el Instituto Nacional de la Salud. Esas cantidades corresponden a la investigación científica y las tareas de seguimiento, prevención y control de la enfermedad. Se prevé que en el año fiscal de 1989 el gasto federal total relacionado con el SIDA supere los 2000 millones de dólares, incluidos 600 millones de participación federal en la atención médica a los pacientes a través de Medicaid.

Los gastos de los estados federales relacionados con el SIDA también han registrado un incremento espectacular, desde menos de 10 millones de dólares en 1984 a más de 150 millones en 1988. Gran parte de ese gasto corresponde a California y Nueva York, con un 60 por ciento del total consumido en el año fiscal de 1988, durante el cual un 46 por ciento de todos los casos de SIDA se dieron en esos dos estados. También los ayuntamientos tienen que contribuir: la ciudad de Nueva York dedicó más de 130 millones al SIDA en 1988 y tiene presupuestados 170 millones para el año fiscal de 1989, en gran parte porque la mayoría de los pacientes de SIDA de la ciudad se atienden en hospitales públicos.

Uno de los efectos secundarios más destacables y esperanzadores de la epidemia del HIV en los Estados Unidos ha sido la creación de organizaciones de base dedicadas a atender las necesidades de las personas afectadas por el mal. La comunidad homosexual ha sido uno de los grupos que antes y con mayor dedicación ha trabajado en la creación de esas organizaciones. Se han creado grupos, como Shanti Project, de San Francisco, Gay Men's Health Crisis, Inc., de Nueva York, y AIDS Action Committee, de Boston, para tender una mano y aliviar el sufrimiento de unos pacientes a los que el mundo pa-



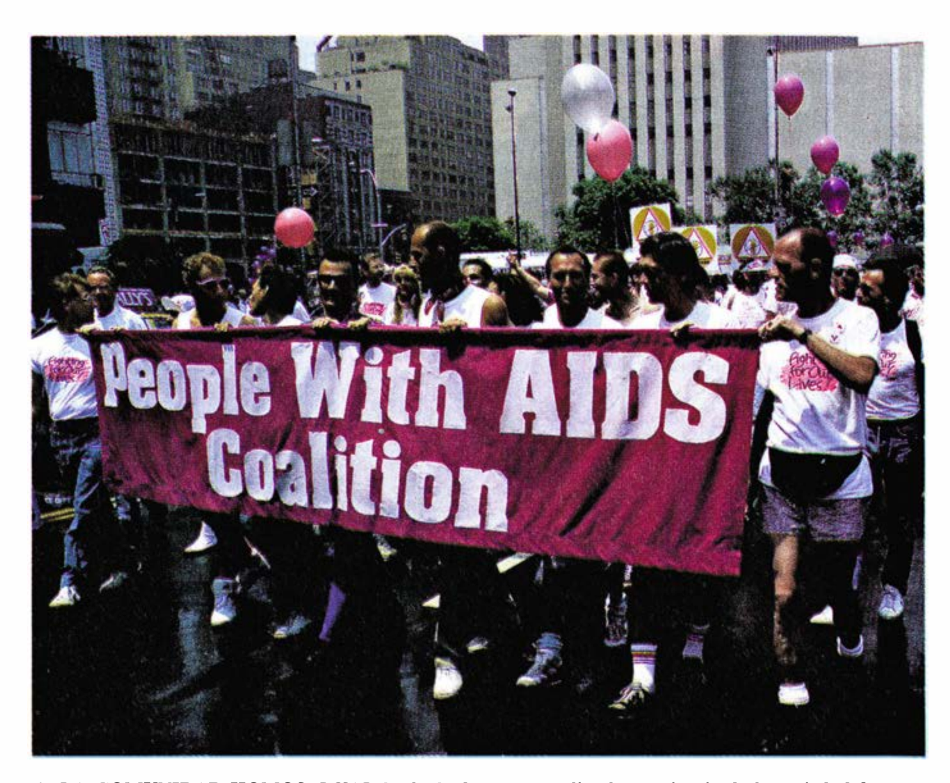
3. SEÑALES ESPECIALES DE ADVERTENCIA identifican las habitaciones ocupadas por pacientes HIV-positivos (*en este caso niños*) y recuerdan al personal la necesidad de atenerse a procedimientos especiales para la manipulación de sangre u otros fluidos. Recientemente, el Centro de Control de las Enfermedades ha recomendado la universalización de las precauciones y que se traten las secreciones de todos los pacientes como si contuviesen HIV. Algunos hospitales han creado pabellones especiales para los enfermos de SIDA.

recía volverles la espalda. Esas organizaciones sin afán de lucro, arraigadas en las comunidades, han facilitado la colaboración de millares de voluntarios que han donado incontables horas de apoyo y consuelo a los pacientes, sus familiares y seres queridos. Han creado teléfonos de información permanente sobre el SIDA y elaboran materiales divulgativos específicamente diseñados para diversos grupos culturales con un elevado nivel de riesgo de contraer el HIV. También se han convertido en decididos y eficaces portavoces y defensores de todas las personas afectadas por la epidemia. En un contexto social más amplio, esos grupos han actuado de puente entre las comunidades homosexual y lesbiana y la heterosexual, agrupando a quienes comparten una misma preocupación humanitaria y la resistencia a rendirse ante un enemigo letal.

Personajes famosos, destacadas figuras empresariales y fundaciones privadas han prestado su apoyo contra el problema del SIDA. Cuando murió su amigo Rock Hudson, Elizabeth Taylor ocupó el puesto de presidenta nacional de la American Foundation for AIDS Research (Fundación Americana para la Investigación sobre el SIDA, AmFAR), la única fundación de ámbito nacional dedicada exclusivamente a combatir el síndrome. AmFar ha recaudado millones de dólares para dedicarlos a la investigación y últimamente ha ampliado su campo de actividades con innovadores programas educativos y de servicios comunitarios.

En 1986, la Fundación Robert Wood Johnson de Princeton, Nueva Jersey, dedicó más de 20 millones de dólares a proyectos destinados a ofrecer una atención completa y coordinada a los sidosos. En fecha más reciente, la Fundación Johnson ha convocado ayudas para los programas de prevención y servicios a escala comunitaria. En 1987, la Fundación Ford anunció un programa de colaboración para la prevención y servicios de atención relacionados con el SIDA, por valor de 4,5 millones de dólares. A mediados de 1987, ya eran más de 150 las fundaciones que subvencionaban diversos proyectos relacionados con el SIDA.

Importantes compañías de seguros han patrocinado programas de divulgación por valor de varios millones de dólares. Metropolitan Life sufragó en 1987 la transmisión televisada de la Experiencia Nacional para la Comprobación de los Conocimientos sobre el SIDA. La New York Life Insurance Co. subvencionó la primera campaña publicitaria de prevención del SIDA del departamento de sanidad de la ciudad de Nueva York, llevada a término con la colaboración desinteresada de la empresa de publicidad Saatchi & Saatchi Compton, Inc. Gran número de personalidades destacadas del mundo de las artes, el deporte y los negocios han ofrecido su tiempo, sus nombres y su dinero para la lucha contra el SIDA.

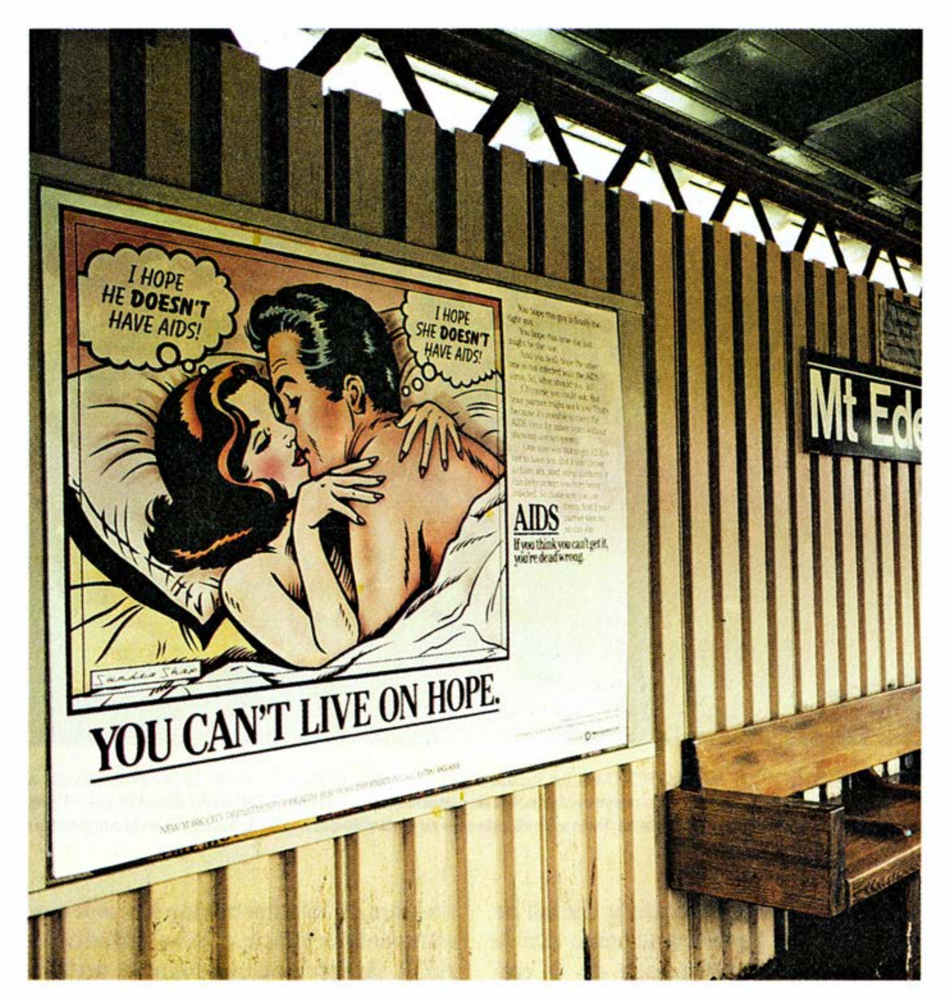


4. LA COMUNIDAD HOMOSEXUAL ha luchado para ampliar la conciencia de la sociedad frente a los problemas del SIDA y para una mayor asignación de fondos a los proyectos relacionados con el SIDA. Unas 100.000 personas se manifestaron en Nueva York este año en el desfile del Día de la Liberación Homosexual.

La atención médica para las personas afectadas por el SIDA es cara. Diversas estimaciones calculan que, en Estados Unidos, los costos médicos de por vida ascienden de 30.000 a más de 140.000 dólares, por paciente; cálculos más recientes cifran el gasto entre 50.000 y 60.000 por paciente. Por supuesto, no se contabilizan ahí los muchos millares de horas dedicadas por voluntarios, familiares y amigos a la atención de sidosos en todo el territorio. Es de señalar que, aunque el coste del tratamiento de un enfermo con SIDA es elevado, no difiere mucho de lo que se invierte en otros pacientes gravemente enfermos de otras dolencias. Los costes médicos de por vida de los pacientes que precisan trasplantes de hígado, por ejemplo, triplican o cuadruplican los de un paciente de SIDA.

Los avances que registra la atención médica están empezando a reducir los costes de los servicios de alta calidad. Por ejemplo, el grupo médico Kaiser-Permanente, del norte de California, inauguró en 1986 un centro ambulatorio para la administración de diversos tratamientos contra el SIDA, incluido el AZT, un fármaco que permite prolongar la vida de los pacientes. Durante los primeros 18 meses de funcionamiento, el centro de tratamiento ambulatorio ahorró 3500 días de hospitalización. Aunque los gastos de farmacia casi se duplicaron entre 1986 y la primera mitad de 1987, se redujeron en un 20 por ciento los costes medios de atención del paciente con SIDA, gracias a la reducción de un 36 por ciento en los gastos globales de hospital durante ese período. En el futuro, nuevos tratamiento podrían disminuir aún más los gastos y posiblemente eliminar algunos de ellos. Al mismo tiempo, la introducción de tratamientos caros incrementaría el coste medio de la atención médica. La incertidumbre en cuanto a lo que cuesten los futuros tratamientos constituye otro segmento poco claro de la bola de cristal con la que se intenta prever el futuro del SIDA.

Los costes en personal médico asociados al síndrome dependerán del coste medio por paciente y del número de éstos. La incertidumbre respecto al futuro alcance de la epidemia aumenta con el plazo para el que se haga la proyección. Según una predicción reciente del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos, que amplía su anterior estimación de 270.000 casos para finales de 1991, a finales de 1993 se habrán diagnosticado 450.000 casos. Según las



5. CAMPAÑA del Departamento de Sanidad de la ciudad de Nueva York, con la colaboración de la agencia Saatchi & Saatchi Compton, Inc., desarrollada para prevenir la propagación del SIDA entre los heterosexuales. Este cartel, distribuido en inglés y en castellano, se exhibió en las líneas del metro de Nueva York.

proyecciones, los costes en personal médico para la atención de los sidosos alcanzarán cotas de entre 4500 y 8500 millones de dólares.

Otros costes asociados con la atención resultan más difusos. Cuando un hospital adopta normas generales que requieren el uso de guantes y batas desechables por parte del personal sanitario para los exámenes de todos los pacientes, contrata a especialistas en nuevas enfermedades infecciosas y personal especializado en el control de infecciones, introduce procedimientos especiales de control de sangre y para el trabajo de laboratorio y organiza programas educativos y de asesoramiento para su personal, los costes se distribuyen entre la totalidad de los pacientes y no aparecen pormenorizados en las facturas de los sidosos.

La epidemia del HIV genera también gastos médicos para los pacientes no infectados con el virus. Las personas "sanas preocupadas" que experimentan síntomas generales de fatiga, ansiedad o pérdida de apetito quizá soliciten asistencia médica y se practiquen análisis por temor a estar infectadas por HIV. Con buen criterio, los familiares y amigos de pacientes portadores del HIV podrían solicitar ayuda psicológica. La infección por el HIV también puede favorecer indirectamente el aumento en la comunidad de otras enfermedades infecciosas. Tras varias décadas de retroceso, ha empezado a aumentar la incidencia de la tuberculosis en los Estados Unidos. Los casos declarados en la ciudad de Nueva York aumentaron en un 36 por ciento entre 1984 y 1986. Actualmente, esos nuevos casos se dan, sobre todo, entre los pacientes portadores del HIV, pero a medida que vaya aumentando el número de personas afectadas de tuberculosis crecerá el riesgo de contagio para los que no están infectados por HIV. En lo que parece una mofa de los avances logrados por las ciencias de la vida en el siglo XX, además de causar la enfermedad más temida ya en las postrimerías del siglo, el HIV está favoreciendo también la vuelta de la tuberculosis, la enfermedad más temida a principios de siglo.

Se espera que entre 10.000 y 20.000 niños estadounidenses presenten infección sintomática por HIV en 1991, la mayoría de ellos por contagio a través de sus madres en el momento del parto. Una cifra que multiplicará por 10 o por 20 el número de casos de recién nacidos afectados que se registra a finales de 1988. Entre un 1 por ciento y un 2 por ciento de las mujeres que dan a luz en la ciudad de Nueva York son portadoras del HIV, proporción que aumenta hasta más del 5 por ciento en algunas zonas. Las condiciones de vida de muchas de ellas –pobreza, enfermedades, hijos extramatrimoniales y drogodependencia– les impide cuidar de sus niños. La mitad de los recién nacidos, aun sin quedar infectados, pueden encontrarse sin un hogar que les acoja; muchos se quedan en el hospital, donde su atención puede costar más de 250.000 dólares anuales. Tanto los recién nacidos como quienes pagan esas facturas saldrían beneficiados con una ampliación de los servicios de guardería fuera de los hospitales; si el número de recién nacidos infectados previsto se aproxima, aunque sea remotamente, a la realidad, adquirirá tintes acuciantes la necesidad de nuevos centros de atención infantil no hospitalarios.

La epidemia del HIV deja al descubierto y exacerba las insuficiencias del sistema de financiación de la atención sanitaria en los Estados Unidos. Uno de cada cinco pacientes de SIDA carece de seguro médico; un 40 por ciento de sidosos reciben atención médica a través de Medicaid (lo que representa una proporción cuatro veces mayor que la que se da entre la población general). Medicaid es un programa conjunto del gobierno federal y los gobiernos de los estados destinado a cubrir los costes de atención médica de los indigentes. Debido a las variaciones en las normas fijadas por cada estado para acceder a sus prestaciones, Medicaid sólo cubre un 40 por ciento de las personas con rentas por debajo del límite de pobreza y a menudo no sufraga el coste total de la atención médica. Los mismos seguros privados no cubren frecuentemente el tipo de servicios –atención ambulatoria, a domicilio y en residencias– más necesarios para las personas infectadas por HIV. Para ser más explícitos, los seguros médicos privados suelen cubrir sólo el 15 por ciento del coste de los medicamentos recetados fuera del hospital.

Esos problemas podrían resolverse mediante diversas estrategias: fondos de reaseguro de carácter estatal o subsidios para los pacientes no asegurados; utilización de los informes de los analistas de casos para determinar si las

compañías aseguradoras deberían pagar el coste de servicios habitualmente no cubiertos por sus pólizas; homogenización de los criterios vigentes en cada estado para la concesión y pago de las prestaciones de Medicaid; simplificación de los procedimientos que permiten solicitar a los estados una flexibilidad en los criterios de concesión de las prestaciones de Medicaid; ampliación de la cobertura de los seguros para los trabajadores que pierden el empleo; obligatoriedad de que las empresas contraten seguros de enfermedad, y mayor apoyo de los gobiernos federal y estatales para los seguros médicos. En el caso del SIDA, la medicina y la economía van unidas: no adecuar los medios de pago a las necesidades de los pacientes es ahorrar céntimos para despilfarrar dólares.

Resulta innegable que los costes asociados al SIDA son considerables, pero es preciso situarlos en su justa perspectiva. Los Estados Unidos gastan cada año más de medio billón de dólares en atención médica. Incluso con una proyección relativamente pesimista de la epidemia, los miles de millones que puedan gastarse en ella en los próximos cinco años representarán una pequeña parte del gasto nacional total en atención de salud. Sin embargo, las ciudades y estados más gravemente afectados por la epidemia sufrirán una carga financiera mucho más gravosa. Se estima que la atención médica para los casos nuevos que, según se prevé, se registrarán hasta 1991, representará un coste de 100 dólares por residente en la ciudad de Nueva York y, de 350, en San Francisco.

Las dificultades para hacer frente a la agresión vírica serán mucho mayores aún en las débiles economías de algunas zonas de Africa y del Caribe, donde la infección está mucho más extendida que en Estados Unidos. Se calcula que entre el cuatro y el ocho por ciento de la población total de Kinshasha, Zaire, y más de una cuarta parte de los pacientes hospitalizados son portadores del virus de la inmunodeficiencia. Muchos de los infectados pertenecen a la clase media instruida y son hombres de negocios y profesionales. En una dramática conferencia de prensa celebrada en octubre de 1987, el presidente de Zambia anunció que su hijo había muerto de SIDA. Las proyecciones demográficas sugieren que el impacto a largo plazo del síndrome sobre esas poblaciones podría compararse con el de una guerra prolongada. En países con un producto nacional per cápita del orden de los cientos de dólares y donde el gasto anual per cápita en atención de salud suma cinco dólares o menos, un fármaco como el AZT, que cuesta 8000 al año, resulta tan inútil como si no existiera.

El programa global sobre el SIDA de la Organización Mundial de la Salud reunió en enero de 1988, en Londres, a los ministros de salud del mundo entero, en una conferencia del máximo nivel. La reunión se clausuró con una declaración sobre la prevención del SIDA, que subrayaba la necesidad de ampliar el alcance de la educación, de fomentar el intercambio mundial de información y de reforzar la importancia de unas medidas no discriminatorias. La 41ª Asamblea Mundial de la Salud, celebrada en mayo en Ginebra, adoptó una resolución formal que apoyaba el carácter confidencial de los análisis de detección del HIV e instaba a los estados a evitar toda discriminación contra los pacientes de SIDA en la prestación de servicios, en el empleo y en los viajes y desplazamientos. Una llamada análoga en favor de la promulgación de leyes antidiscriminatorias constituía la primera recomendación del informe presentado en junio de 1988 por la comisión presidencial estadounidense sobre la epidemia del HIV.

Las autoridades sanitarias deberían plantearse tres objetivos prioritarios frente a la epidemia del SIDA: primero, proporcionar una atención humanitaria, eficaz y generosa a personas afectadas por la enfermedad; segundo, impedir que ésta siga propagándose y, tercero, promover agresivamente la investigación científica capaz de posibilitar una prevención, diagnóstico y tratamiento más eficaces. El primer objetivo requiere profesionales de la salud entregados y capacitados, una ampliación de los servicios y un sistema de financiación de la atención de salud sensible a las necesidades. El segundo obliga a un esfuerzo educativo persistente y de un alcance sin precedentes, un uso prudente de las medidas de salud pública existentes y una especial atención a las comunidades minoritarias, los consumidores de drogas por vía intravenosa y otras poblaciones con alto riesgo de infección. El tercero requiere la creación de nuevas dotaciones humanas e institucionales, un equilibrio entre los objetivos básicos y aplicados y la elaboración de planes de investigación coherentes.

La estrategia para alcanzar estos objetivos deberá apoyarse sobre cuatro puntales. El primero es una dirección política capaz de fomentar, encauzar y organizar la lucha contra el SIDA en el plano local, estatal, nacional e internacional. El segundo son unos recursos financieros adecuados para la tarea entre manos, en su mayor parte de procedencia pública pero también con algunos de fuentes privadas. El tercero es la protección jurídica contra la discriminación, de la que dependen tantas otras cosas. Y el cuarto es un sistema de seguimiento adecuado, creado a tiempo, que permita detectar y elaborar proyecciones sobre la situación de la epidemia. La evolución futura de la epidemia del HIV es incierta y resulta indispensable adoptar una estrategia que lo tenga en cuenta.

El virus de la inmunodefiencia humana ha convertido nuestro mundo en un lugar distinto. Y en un nivel más profundo, nuestra respuesta ante la epidemia configurará nuestra sociedad. ¿Contribuirá el SIDA a fomentar la comprensión y la tolerancia ante orientaciones sexuales diferentes, o endurecerá las normas tradicionales de conductas sexuales aceptables y desviadas? ¿Se verá en el SIDA una amenaza universal para toda la humanidad, o se considerará un problema del subproletariado, de los pobres y no instruidos y de las minorías? ¿Acentuará el síndrome de la inmunodeficiencia la tensión entre las concepciones moralistas y pragmáticas en materia de conducta y de salud, o se encontrarán soluciones eficaces y moralmente aceptables a la vez? ¿Suscitará el SIDA una entrega altruista entre los médicos, enfermeras y otros profesionales de la salud, o rehuirán los agentes de salud a los sidosos buscando otros ámbitos donde ejercer su arte? En nuestras manos está dar respuesta a esas cuestiones y configurar la sociedad en consecuencia.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

CONFRONTING AIDS: DIRECTIONS FOR PUBLIC HEALTH, HEALTH CARE, AND RESEARCH. Dirigido por Roy Widdus. National Academy Press, 1986.

AIDS PREVENTION AND CONTROL. Cumbre mundial de Ministros de Salud sobre programas para la prevención del SIDA. Pergamon Press, 1988

CONFRONTING AIDS: UPDATE 1988. Dirigido por Robin Weis. National Academy Press, 1988.

REPORT OF THE PRESIDENTIAL COMMISSION ON THE HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS EPIDEMIC. U.S. Government Printing Office, 1988.

EDUCATION TO PREVENT AIDS: PROSPECTS AND OBSTACLES. Harvey V. Fineberg en *Science*. vol. 239, n.º 4840, págs. 592-596; 5 de febrero de 1988.

Taller y laboratorio

Deje caer, desde la altura de la cintura, dos pelotas, una encima de la otra. ¿Por qué no rebotan igual?

Jearl Walker

Si dejamos caer una pelota elástica sobre un suelo duro, rebotará hasta una altura casi igual a la de caída. Pongamos ahora, sobre esa misma pelota, otra más pequeña; soltemos las dos juntas. ¿Hasta qué altura subirán? La más pesada rebotará hasta casi la misma altura a la que llegó sola, mientras que la menor puede subir, en principio, a una distancia igual a *nueve veces* su altura de caída. Cierto es que, en la mayoría de los casos, la pelota pequeña no llegará a tanto, pero el rebote puede muchas veces ser tan fuerte que conviene que quien haga la experiencia se ponga gafas protectoras y se aparte del trayecto de la pelota.

Joseph L. Spradley, del Wheaton College, en Walaton (Illinois), ha publicado recientemente una asombrosa versión de la experiencia de las dos pelotas. Sosténgase una pelota de béisbol encima de un balón de baloncesto (se recomienda una leve separación entre ambos), y déjense caer los dos desde la altura de la cintura. El balón se quedará casi inerte en el suelo; la pelota de béisbol llegará al techo. En este caso, las precauciones son ineludibles. En cierta ocasión, yo mismo sufrí las consecuencias cuando no acerté a alinear pelota y balón y la primera salió disparada lateralmente como una bala, a mayor velocidad de la que yo pude moverme.

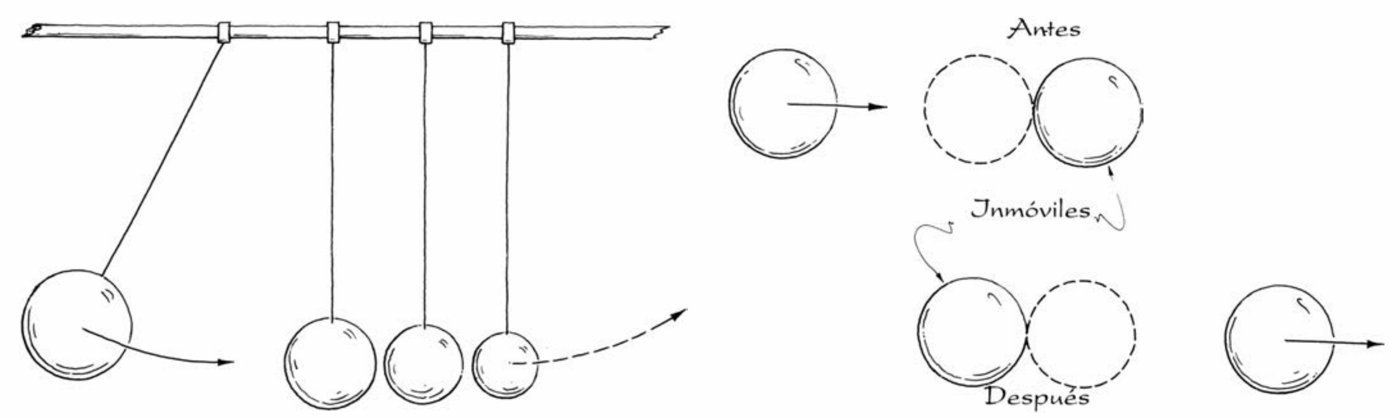
1. *Rebote de dos pelotas*

Si en vez de una pelota de béisbol se usa otra de plástico ligera, el balón de baloncesto rebota algo más y la pelota golpea realmente en el techo. Con una pila de tres pelotas pueden hacerse lanzamientos aún más espectaculares, con tal que la masa de ellas decrezca de abajo arriba. En circunstancias ideales, la pelota más alta sería impulsada hasta una altura igual a cuarenta y nueve veces la altura de caída. En la práctica, se dan circunstancias que limitan la altura de subida, lo que, a pesar de todo, resulta espectacular.

Cuando una columna de pelotas que caen llega al suelo, sufren una cadena de choques, en virtud de la cual se transfiere energía cinética columna arriba. La última colisión invierte el movimiento de la pelota de arriba y aumenta su velocidad. La altura hasta la que suba dicha pelota depende del cuadrado de la velocidad a la que esté moviéndose inmediatamente después del choque. Si la columna consta de dos pelotas, el choque, en el mejor de los casos, podrá triplicar la velocidad de la de arriba, enviándola a una altura de nueve veces superior a la de caída. Con una columna de tres pelotas, el choque septuplica, en el mejor de los casos también, la velocidad de la pelota de arriba, por lo que subirá a una altura cuarenta y nueve veces mayor que la altura de caída. Podría creerse que la máxima altura se lograría si se transfiriese a la pelota de arriba la totalidad de la energía de la de abajo, pero no es así. Como veremos después, el rebote más alto se produce cuando la pelota de arriba recibe una fracción de la energía de la pelota de abajo.

¿Cómo se transmite exactamente la energía de una pelota a otra? Como ejercicio previo a la explicación, consideraremos algunas colisiones simples. Para empezar, imaginemos una bola que se mueve hacia la derecha y golpea a otra bola que está inmóvil. Admitamos que ambas están aisladas, por lo que no hemos de preocuparnos de otras fuerzas que puedan actuar sobre ellas, como sería el rozamiento con la superficie sobre la que se mueven. Admitamos asimismo que chocan frontalmente. Durante la colisión, toda o parte de la energía cinética de la primera bola se transfiere a la segunda, y ésta se pone en movimiento hacia la derecha. En función de los detalles de cada colisión, la primera bola podrá seguir moviéndose hacia la derecha, o se moverá hacia la izquierda, o incluso podrá quedarse inmóvil. Preguntémonos qué cantidad de energía se transfiere en una situación dada y qué velocidad se comunica a la segunda bola.

En 1968, John B. Hart y Robert B. Herrmann, por entonces en la Universidad Xaveriana de Cincinnati, presentaron unos estudios teóricos acerca de estos choques. Realizaron además experimentos con bolas de acero de distintos tamaños, suspendidas de una varilla mediante hilos. Para estudiar de qué modo se transmite la energía en colisión, dispusieron varias bolas colgadas en fila y levemente separadas entre sí, tal como se ilustra en la figura 2. Pretendían separar la bola de uno de los extremos de la fila, soltarla luego y observar de qué modo los choques subsiguientes transmitían la energía a la bola colgada en el otro extremo. La energía inicial de la primera bola la establece la altura desde donde se suelta. La energía que finalmente se comunica a la última bola puede medirse por la altura hasta donde oscila tras haber



2. *Artefacto pendular para estudiar las colisiones*

3. *Colisión entre masas iguales*

sido golpeada. Así dispuestas, las bolas se encuentran tan aisladas como quepa esperar.

Nos limitaremos a examinar los hallazgos teóricos de Hart y Herrmann; los resultados puede comprobarlos el lector, como hicieron ellos con su artefacto pendular. Consideremos el caso anterior, en que una bola en movimiento golpea a otra, inmóvil. Nos encontramos con dos factores a considerar: la cantidad de movimiento y la energía cinética. La cantidad de movimiento es el producto de la masa por la velocidad; la energía cinética es la mitad del producto de la masa por el cuadrado de la velocidad. Al estar aisladas, las bolas pueden intercambiar cantidad de movimiento en su colisión, pero la cantidad de movimiento total de las dos debe permanecer constante. Tan estricta regla no suele ser aplicable a la energía cinética, que se reduce cuando una parte de la misma se transforma en sonido o se gasta en vibraciones o deformaciones de las bolas. De no existir tales pérdidas de energía cinética, el choque sería perfectamente elástico. Sin embargo, esto es una situación ideal; en la realidad, los choques son inelásticos. Por ejemplo, casi siempre que presenciamos un choque, lo oímos, señal de que alguna energía ha debido transformarse en sonido.

Solemos representar el grado de elasticidad de un choque mediante el llamado coeficiente de restitución. En un choque perfectamente elástico, el parámetro se cifraría en 1, mientras que, en un choque completamente inelástico, valdría cero. En una colisión de bolas de acero, por ejemplo, el coeficiente puede llegar a valer 0,99; en un choque entre una pelota de béisbol y un balón de baloncesto, es menor. Aunque un coeficiente de restitución elevado signifique que se cede más energía a la segunda bola, ello no garantiza que esa bola adquiera mucha energía. Aun cuando la energía cinética total permanezca básicamente constante en la colisión, puede ocurrir que la primera bola apenas ceda energía a la segunda.

El grado en que se transmite la energía no depende sólo de la elasticidad, sino también del cociente entre las masas de ambas. Retornemos al caso en que una bola en movimiento choca contra una bola inmóvil. Si la razón de la masa de la primera a la de la segunda vale uno y el choque es perfectamente elástico, toda la energía de la primera pasa a la segunda y la primera se para [*véase la figura 3*]. Para cualquier otro valor del cociente entre las masas, sea mayor o menor, la transferencia es menor. Por ejemplo, si la masa de la primera bola centuplica la masa de la pequeña, se transfiere sólo alrededor del 4 por ciento de la energía. De modo sorprendente, la fórmula que expresa la transferencia presenta una simetría. Para un cociente de masas dado, no importa cuál sea la bola inicialmente en movimiento; es decir, si los papeles se invierten y la bola más ligera choca con la más pesada, inmóvil, se transmite la misma fracción de energía. En ambos casos, la transferencia es pequeña debido a la gran desigualdad de las masas. Y, a mayor desigualdad, menor transferencia.

Si entre dos bolas de masas muy desiguales se intercala una bola de masa intermedia, la transferencia mejora. Se produce, entonces, una cadena de dos colisiones; en cada una, las masas están más igualadas que en el choque único original. Hart y Herrmann descubrieron que la mejor transferencia se obtiene cuando la bola intermedia posee una masa igual a la media geométrica de las masas de las otras dos bolas. (La media geométrica es la raíz cuadrada del producto de las masas.) En nuestro ejemplo, la bola intermedia debería tener una masa de diez veces la de la bola más ligera. Cuando esa tercera bola se colocara en su sitio, la transferencia de energía saltaría hasta el 11 por ciento. La fórmula asociada a la transferencia presenta también simetría en este caso: no importa por dónde comience la cadena de colisiones, si por la bola más pesada o por la más ligera. Aparte del grado de elasticidad de las colisiones, la transferencia de energía sólo depende de las relaciones entre las masas.

Si en la cadena se intercalan más bolas de masas intermedias, la transferencia puede seguir mejorando. Hart y Herrmann descubrieron que es óptima cuando los cocientes de las masas de las bolas sucesivas es constante. Esta condición equivale a imponer que cada bola intermedia tenga una masa igual a la media geométrica de las masas de las bolas contiguas a ella.

Por ejemplo, si el cociente entre la masa de la primera bola y la masa de la segunda es 1,05, entonces el cociente entre la masa de la segunda y la masa de la tercera deberá ser también 1,05; y así sucesivamente. Este cociente viene a ser el adecuado para 100 bolas intercaladas entre dos bolas originales cuyo cociente de masas valga 100. Así, la primera bola, la más pesada, golpearía a una bola cuya masa sería sólo un poco menor, y cedería a ésta casi toda su energía. Seguidamente, la segunda bola chocaría con la tercera, cuya masa sería también sólo un poco menor, y la transferencia volvería a ser casi perfecta. Entonces, cuando la última bola recibiera el golpe, recibiría también casi el 95 por ciento de la energía que inicialmente poseía la primera bola. La simetría también se mantiene si la transferencia discurre en sentido contrario; el porcentaje de energía transmitida es el mismo.

Si en la línea se intercalan más bolas

y las masas se ajustan de modo que los cocientes entre las de las sucesivas bolas se mantenga constante a lo largo de la línea, la transferencia raya el 100 por ciento. Ello se debe a que, con una cadena más larga, las bolas de cada pareja que choca tienen masas más igualadas (y si esas masas fueran exactamente iguales se transmitiría toda la energía).

Si las bolas se suspenden a la manera de péndulos sucesivamente contiguos, al soltar la bola de un extremo se envía energía a través de la cadena, hasta que al final la última bola sale despedida hacia arriba. Durante los choques sucesivos, las bolas intermedias apenas si se mueven y, salvo el traqueteo que recorre la fila de bolas, no se aprecia otra manifestación de la transferencia de energía.

Hasta aquí hemos supuesto unas colisiones perfectamente elásticas. Pero en la realidad la mayoría de los choques son inelásticos; y ello cambia el panorama. Cuando el coeficiente de restitución es inferior al valor ideal de 1, la transferencia de energía empeora en el caso de que la cadena de bolas sea demasiado larga. Aunque una cadena larga signifique que las masas de las parejas de bolas que intervienen en cada colisión son muy parecidas, la constante disipación de energía en sonido, vibraciones y deformaciones rebaja la energía que llega a la última bola.

Hart y Herrmann calcularon cuántas bolas intermedias se precisaban para hacer máxima la transferencia de energía a la última bola, dados cierto coeficiente de restitución y cierto cociente de masas para las bolas extremas. Si en la fila hay menos bolas, las masas de las bolas contiguas se desigualan más y, por tanto, la transferencia disminuye; si hay más bolas, la transferencia disminuye también, pero a causa de la inelasticidad. Supongamos, por ejemplo, que el cociente de las masas extremas sea otra vez 100, aunque ahora el coeficiente de restitución valga 0,99, sólo un poco inferior al valor perfecto. La transferencia máxima tiene lugar, entonces, con 22 bolas intermedias. Si el coeficiente fuese de 0,8, se necesitarían sólo cuatro bolas intermedias. Y si el coeficiente lo rebajamos hasta 0,19, la mejor transferencia (inferior al 2 por ciento) se obtendría con la primera bola golpeando directamente a la última. En todos los casos, la simetría en la transferencia se mantiene.

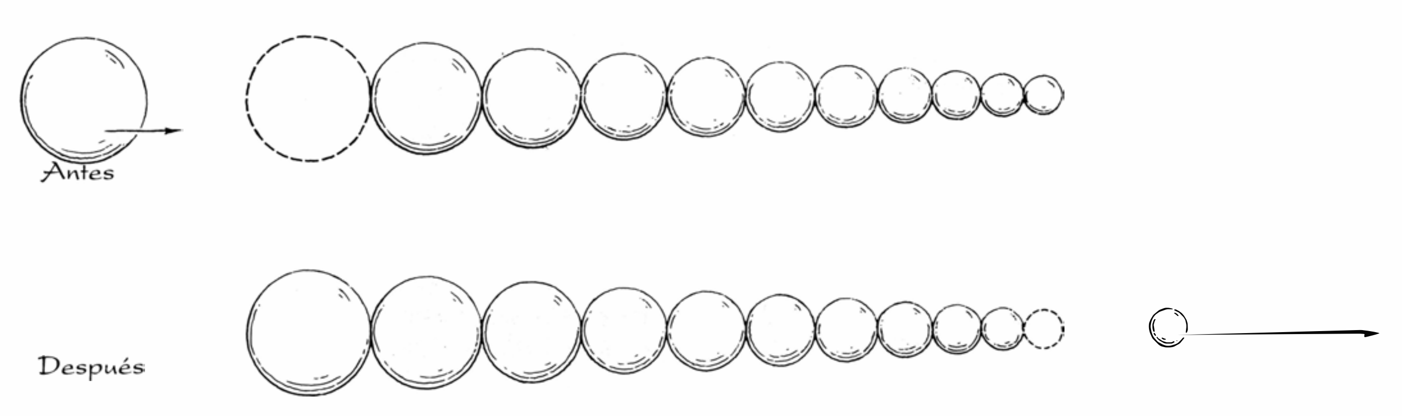
¿Qué condiciones hacen máxima la velocidad que se comunica a la última bola? Comencemos otra vez con el caso de dos bolas y un choque perfectamente elástico. Se comunica más velocidad a la segunda bola si su masa es pequeña comparada con la de la primera. En el límite en que el cociente de masas se hace infinito, la segunda bola recibe una velocidad doble de la velocidad inicial de la primera. Con ese cociente de masas, la transferencia de energía es, sin embargo, ínfima. El resultado puede causar perplejidad. ¿Cómo es posible que la segunda bola reciba la máxima velocidad cuando adquiere sólo una minúscula cantidad de energía? La respuesta debe buscarse en la parvedad de su masa; por ello, aunque la cantidad de energía que reciba sea muy reducida, su velocidad será grande.

Veamos una manera de deducir la velocidad de la segunda bola sin recurrir a desarrollos matemáticos. Sea V la velocidad de la primera bola. Cuando el cociente de masas es muy alto, la velocidad de la primera bola apenas cambia durante el choque. Representémonos el choque desde la perspectiva de esta primera bola, como si la estuviéramos acompañando en su movimiento [*véase la figura 5*]. Antes de la colisión, la segunda bola (que se halla quieta) parece acercarse a nosotros y hacia la primera bola, con una velocidad V. Si el choque fuese perfectamente elástico, la segunda bola parecería rebotar en la primera bola para alejarse a una velocidad V con respecto a la primera bola. Pero como ésta todavía lleva una velocidad que es aproximadamente V, la velocidad real de la segunda bola sería $V+V$, o sea, $2V$. En 1972, James D. Kerwin, de la Universidad Politécnica de California en Pomona, presentó sus cálculos relativos a una cadena de choques perfectamente elásticos, cada uno de ellos protagonizado por una bola de gran masa que golpeaba a otra bola infinitamente más ligera. En este caso, la velocidad se duplica en cada choque; si hay n bolas intermedias, la última bola acaba con una velocidad que es 2^n veces la velocidad de la primera bola. Es evidente que una cadena larga dará una velocidad final fantástica.

De estos ejemplos de colisiones encadenadas podemos extraer varias lecciones. El grado de transferencia de energía depende de la elasticidad y de los cocientes de masas; si las masas se eligen adecuadamente, el último y más liviano objeto puede acabar con casi toda la energía o con una velocidad elevada, pero los cocientes de masas que llevan a esos dos resultados finales son diferentes.

Estas lecciones son válidas para los choques encadenados que se suceden cuando una columna de pelotas se deja caer al suelo. La pelota inferior rebota en el suelo y luego choca con la segunda pelota de la columna. Esta segunda rebota en la primera y choca luego con la tercera, y así sucesivamente, hasta que el proceso llega a la pelota superior. En cada colisión de la cadena, la energía transferida y la velocidad comunicada a la pelota inmediatamente superior dependen de la elasticidad y de los cocientes de masas.

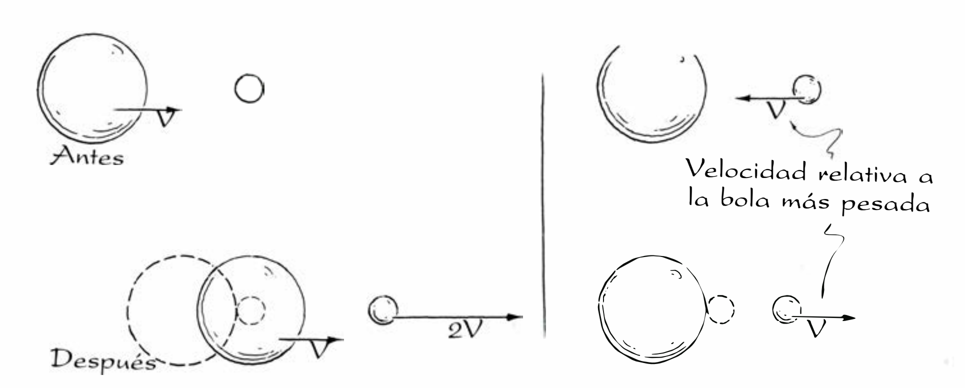
El primero en informar acerca de la gran altura de rebote de una pelota procedente de una columna que se deje caer libremente fue Walter Roy Me-



4. Colisiones en cadena

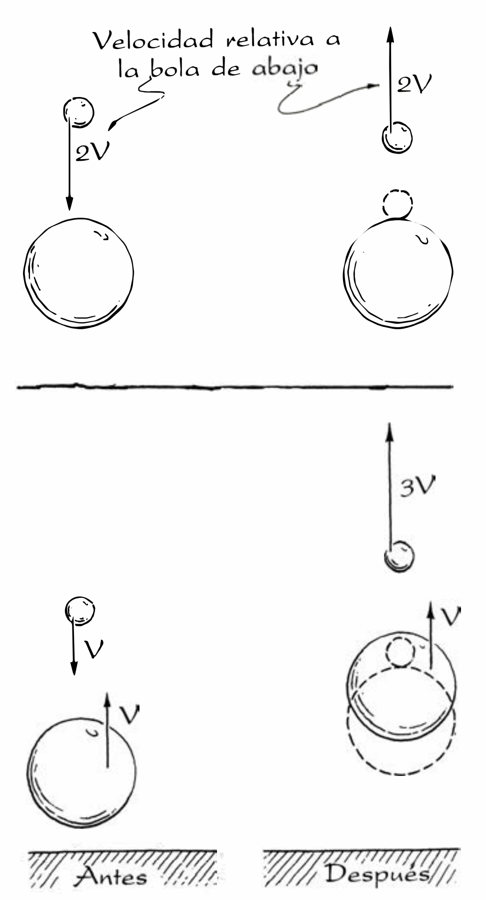
llen, en 1968, no mucho después de que la empresa Wham-O presentara su modelo "Super-Ball". (Se supone que ésta es notablemente más elástica que las pelotas de caucho corriente.) Mellen colocaba, en sus ensayos, una "Super-Ball" pequeña encima de una "Super-Ball" mayor y la soltaba. Para mantenerlas centradas durante la caída, ponía a veces entre ellas una gota de pegamento, o bien un trozo de cinta adhesiva doble. (A este respecto, afirmó que ni en un caso ni en otro se alteraba sensiblemente la gran altura de rebote de la pelota menor, pero según mi experiencia el efecto se destaca más cuando entre ambas pelotas media un corto intervalo.) Con una columna formada por las dos "Super-Ball" y una pelota de ping-pong puesta encima, se producían rebotes más altos. (Aunque el tamaño de la pelota de ping-pong sea mayor que el de la "Super-Ball" pequeña, es más liviana, y lo que cuenta es el cociente de masas.) Lo normal era que la pelota de ping-pong saltara hasta unas veinte veces su altura de caída.

Gerhard Stroink, de la Universidad de Dalhouise, así como otros autores, ha sugerido una manera sencilla de representar qué sucede cuando soltamos las pelotas. Empecemos con dos, la de encima mucho más ligera que la inferior. Supongamos que las colisiones entre pelota y suelo y entre pelota y pelota sean perfectamente elásticas. Sea V la velocidad de ambas pelotas antes de que la inferior incida en el suelo. Inmediatamente después de rebotar esta última, se eleva hacia arriba con una velocidad V, contra la pelota superior, que todavía se dirige hacia abajo con una velocidad V [*véase la figura 6*]. De este modo, las pelotas se acercan la una a la otra a una velocidad $2V$, o sea, la suma de las velocidades de ambas.



5. Colisión de una bola pesada con una ligera

Imaginemos el choque inminente desde la perspectiva de la pelota inferior. Se le acerca la segunda pelota con una velocidad $2V$, rebota en ella y seguidamente sale hacia arriba con una velocidad $2V$ con respecto a la misma. Por ser alto el cociente de masas, la bola inferior sigue moviéndose hacia arriba casi con velocidad V con respecto al suelo. Por consiguiente, la pelota superior debe llevar una velocidad $V+2V$, o sea $3V$, relativa al suelo. Recuérdese que la altura hasta la que rebota una pelota depende del cuadrado de su velocidad inmediatamente después del choque. Así, en este caso en



6. Colisión entre dos pelotas que caen

que el choque triplica la velocidad de la segunda pelota, ésta rebota hasta nueve veces su altura de caída.

Añadamos ahora una tercera pelota encima de las anteriores e imaginemos la segunda y tercera pelota en el instante anterior a su choque. La segunda pelota sube a una velocidad $3V$ y la tercera desciende a una velocidad V. Ambas se acercan la una a la otra a una velocidad relativa $V+3V$, o sea, $4V$. Tras la colisión, la tercera pelota empieza a subir a una velocidad $4V$ relativa a la segunda. Como ésta lleva una velocidad $3V$ relativa al suelo, la tercera bola debe llevar una velocidad $3V+4V$, o sea $7V$, relativa al suelo. En el dispositivo ideal de cocientes de masas infinitos y colisiones perfectamente elásticas, la tercera pelota debería elevarse hasta una altura 49 veces superior a su altura de caída. Dejamos al lector el estudio acerca de las columnas de cuatro o más pelotas.

Regresemos ahora al caso en que se dejan caer sólo dos pelotas y volvamos a suponer que los choques son perfectamente elásticos. Si deseamos que la transferencia de enegía entre las pelotas sea completa, de modo que la inferior se detenga al chocar, debemos preparar las cosas para que el cociente de masas sea exactamente tres, en cuyo caso la pelota de arriba subirá hasta cuatro veces la altura de caída. La altura de rebote no será tan llamativa como cuando el cociente de masas es mucho mayor, pero la experiencia seguirá sorprendiendo. Se trata de dos pelotas que rebotarían normalmente al dejarlas caer por separado y, sin embargo, cuando se dejan caer juntas, la de abajo parece negarse a rebotar, mientras que la de arriba rebota mucho más que lo haría cualquiera de las dos solas, incluso más alto que la suma de los rebotes independientes.

En los choques menos elásticos el cociente óptimo para que la energía se transfiera totalmente es algo mayor. Spradley determinó que puede haber una transferencia total siempre que el coeficiente de restitución valga 0,62 como mínimo. Si el coeficiente es 0,9, el cociente de masas óptimo se cifra en 3,01; si baja hasta 0,62, el cociente de masas óptimo es de 3,24.

Una pelota de baloncesto y otra de béisbol tienen un cociente de masas aproximadamente de 4. Cuando se dejan caer de la manera que recomienda Spradley, la pelota de béisbol recibe casi toda la energía del balón y rebota hasta una altura regular, pero el balón apenas si rebota. El balón reglamentario de baloncesto y una pelota de plástico ligera tienen un cociente de masas del orden de 28. Como aquí el cociente de masas es mucho mayor que en el caso de la pelota de béisbol, la de plástico probablemente reciba mucha menos energía del balón que la que recibe la pelota de béisbol. No obstante, la pelota de plástico sale despedida como un cohete, subiendo más que la pelota de béisbol. (Por supuesto, es probable que la elasticidad sea distinta en ambos casos.)

En la caída de tres pelotas y con colisiones perfectamente elásticas, ¿cuál debe ser el cociente de masas entre las pelotas segunda y tercera para que la transferencia sea completa? ¿Se puede ampliar el análisis a un número mayor de pelotas? Dado el cociente de masas para las pelotas inferior y superior de una columna larga, ¿pueden determinarse las masas que deben tener las pelotas intermedias a fin de conseguir la máxima transferencia de energía? No creo que este problema haya sido resuelto todavía.

He descubierto que, a veces, ciertas pelotas no rebotan según lo esperado. Por citar un caso, una "Super-Ball" muy pequeña debería botar muy alto al dejarla caer con un balón reglamentario de baloncesto, pero a menudo no es así. ¿Por qué?

En 1986, D. Rae Carpenter Jr., David J. Rehbein y Robert J. Bonometti, adscritos por aquel entonces a la Academia Militar de los Estados Unidos en West Point, idearon un procedimiento práctico para lanzar un conjunto de dos bolas. En su esquema ponían una bola de plástico de poco peso, que habían retirado de un dosificador continuo de desodorante, encima de una bola de acero mucho más pesada y de dimensiones parecidas. Colocaron ambas en la parte superior de un tubo largo de plástico, prendidas por un clip sujetapapeles que atravesaron de un lado a otro del tubo. Al retirar el clip, las bolas caían tubo abajo, perfectamente centradas. Por otra parte, se habían practicado orificios a lo largo del tubo para que el aire pudiera escapar sin dificultad al caer las bolas. El tubo se mantenía apoyado sobre un suelo de cerámica dura o baldosas. El cociente de las masas de las bolas se aproximaba a nueve y los coeficientes de restitución para las colisiones entre bola y suelo y entre bola y bola eran altos. La bola de plástico acostumbraba a subir, deprisa, hasta cuatro o cinco veces la altura de caída.

En 1982, R.H. MacMillan, del Instituto Politécnico de Grandfield (Inglaterra), publicó un estudio acerca del rebote de una columna de bolas. Describía en él un juguete existente en el comercio que actúa igual que las bolas y pelotas en rebote. El juguete se compone de una varilla vertical en la que deslizan tres cilindros, de longitud y masa diferentes; en la varilla están ordenados por masas decrecientes. Cuando los cilindros se elevan hasta la mitad de la varilla, se separan un poco y luego se sueltan a la vez, rebotan en la base de la varilla y el cilindro de arriba (el más ligero) sube tan alto que sale despedido de la varilla.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

ENERGY TRANSFER IN ONE-DIMENSIONAL COLLISIONS OF MANY OBJECTS. John B. Hart y Robert B. Herrmann en *American Journal of Physics*, vol. 36, n.° 1, págs. 46-48; enero de 1968.

VELOCITY, MOMENTUM, AND ENERGY TRANSMISSIONS IN CHAIN COLLISIONS. James D. Kerwin en *American Journal of Physics*, vol. 40, n.° 8, págs. 1152-1157; agosto de 1972.

SUPER BALL PROBLEM. G. Stroink en *The Physics Teacher*, vol. 21, n.° 7, págs. 466; octubre de 1983.

VELOCITY AMPLIFICATION IN VERTICAL COLLISIONS. Joseph L. Spradley en *American Journal of Physics*, vol. 55, n.° 2, págs. 183-184; febrero de 1987.

Juegos de ordenador

De la creación y ruptura de claves: primera parte

A. K. Dewdney

"Lo que pueda ingeniar un hombre, otro puede descubrirlo."
—Sherlock Holmes en "La aventuras de los danzantes", de Sir Arthur Conan Doyle

¿Constituía este comentario del celebérrimo detective una expresión de serena confianza en sus propias dotes criptoanalíticas, o acaso enunciaba un hecho histórico? Ciertamente, desde el advenimiento de la palabra escrita hasta bien entrado nuestro siglo, los códigos ingeniados por algunos humanos para ocultar mensajes de interés militar o comercial han sido develados por otros. Poco antes de la segunda guerra mundial se mecanizó el proceso de codificación, pero ello no alteró significativamente la situación. Parafraseando a Holmes, lo que una máquina puede codificar, otra puede descifrarlo.

El artículo de este mes, la primera de nuestras dos incursiones en los arcanos de la criptología, concluye describiendo una de esas confrontaciones entre máquinas. En un bando, la máquina Enigma, utilizada hace 50 años por las fuerzas del Eje; en el otro, la llamada "Bomba". Como veremos, paso a paso, Bomba fue abriéndose camino hasta lograr la victoria criptoanalítica, aunque con algo de ayuda humana; en particular, de Alan M. Turing, uno de los fundadores de la ciencia que hoy llamamos informática. El próximo mes proseguiré y describiré cómo se están aplicando los ordenadores para codificar y descifrar mensajes.

Los primeros códigos convertían los mensajes dados en lenguaje ordinario (el denominado "texto llano"), en mensajes en clave (el "texto cifrado"), por mera sustitución de un carácter del alfabeto por otro. Por ejemplo, en el llamado código cesáreo, la codificación se atiene a un sencillo esquema numérico. Se numeran las letras del alfabeto latino (*A, B, C, ...*) de 0 a 25, se especifica un número, 13 pongamos por caso, y se le suma ese número al correspondiente a cada letra del texto llano. Las sumas representan los caracteres que constituyen el texto cifrado. Si alguna suma excede de 25, se le restan 26, al objeto de obtener un número comprendido entre 0 y 25. De ese modo, la letra *X* (letra 23) se convierte en *K* (letra 10), pues $23 + 13 = 36$, y $36 - 26 = 10$.

Se dice que Julio César utilizó esa codificación para impedir que se entendiera los mensajes que enviaba desde el frente y caían en manos del enemigo. He aquí un posible mensaje en texto llano enviado por el general romano, y su codificación correspondiente:

```
ENVIAD MAS REFUERZOS

RAIVNQ ZNF ERSHREMBF
```

Para que el sistema funcione, al destinatario previsto ha de dársele la clave. En este caso, la letra *N*, la número 13 del alfabeto latino, constituye la clave. Conocido el carácter, el destinatario recuperará el texto llano sin más que restar 13 del número correspondiente a cada carácter del texto cifrado.

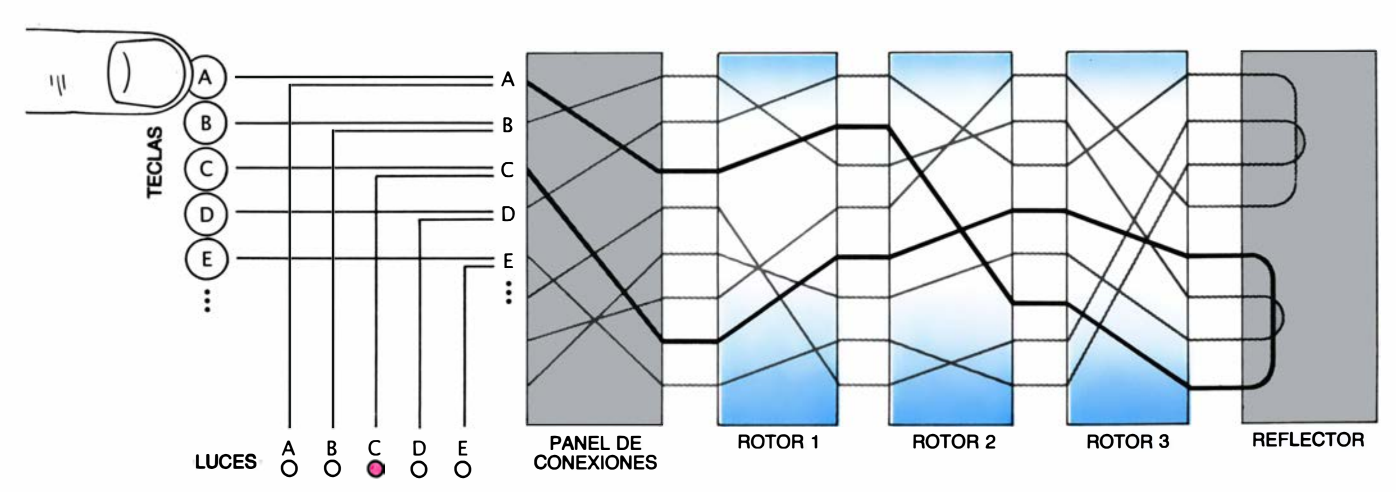
Quienes reciban un texto cifrado no dirigido a ellos (a los que en lo sucesivo llamaremos "descifradores") pueden tratar de descodificarlo ensayando todas las posibles letras clave. Si el descifrador trata de deducir el texto llano suponiendo que la clave es *B*, obtendrá el resultado siguiente:

```
FOWJBE NBT SFGVFSAPT
```

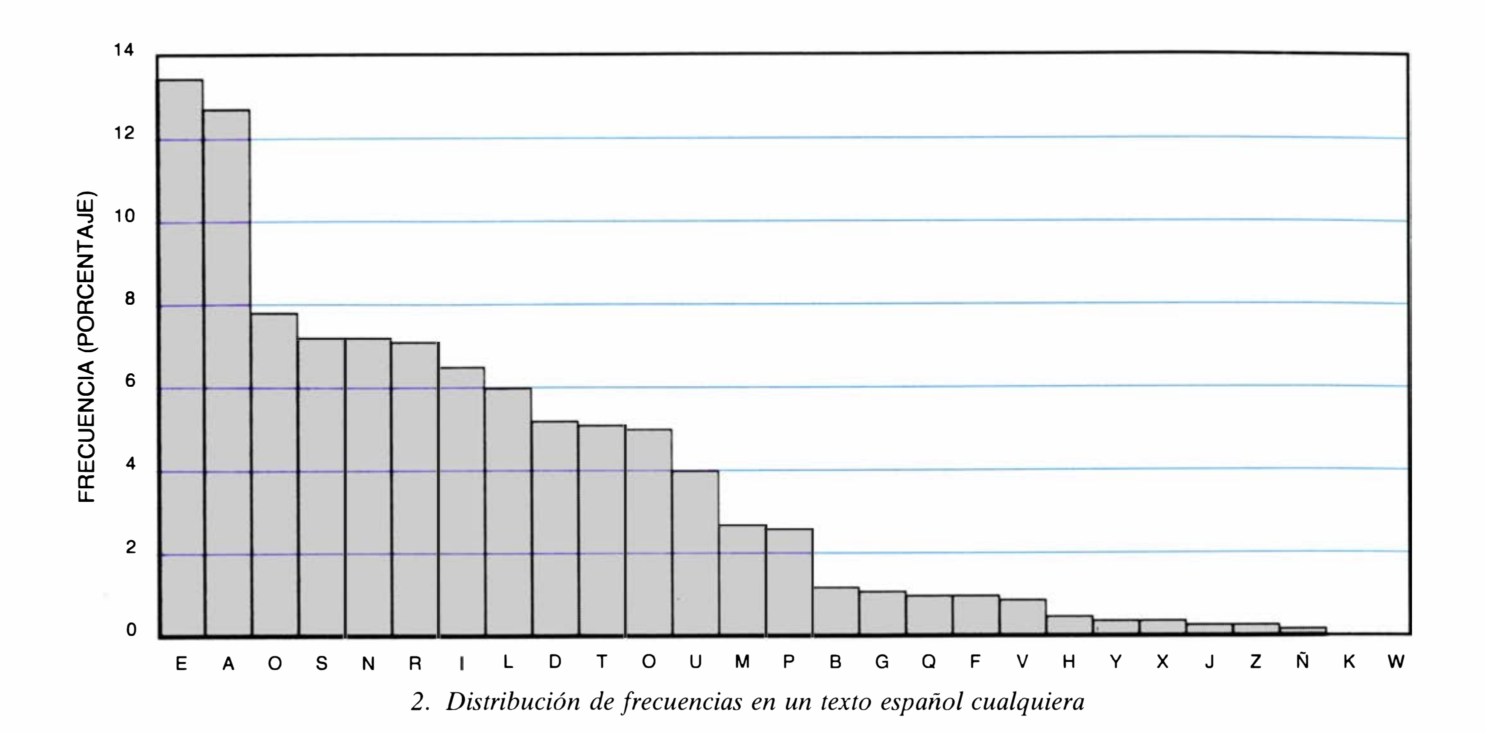
Puesto que la serie carece de significado, el descifrador tantearía con otras claves, hasta atinar en la *N*, que traduciría el galimatías al español.

A primera vista se diría que los ordenadores tienen poco que hacer en la descodificación de mensajes cifrados con la clave cesárea: cada vez que se ensaya como clave una letra, no pueden distinguir si el mensaje obtenido tiene significado o es absurdo. Pero sí puede dotarse al ordenador de un "diccionario" que le permita determinar si el mensaje descodificado contiene palabras legítimas. Existe, sin embargo, una herramienta más potente para descerrajar claves: la estadística.

Cada carácter del alfabeto posee una frecuencia típica de aparición en los textos escritos en un idioma determinado. Por ejemplo, las tres primeras letras del alfabeto corresponden, aproximadamente, al 13, 2 y 5 por ciento de las letras de un texto cualquiera redactado en español. La letra más abundante es la *E*, cuya frecuencia raya el 13,5 por ciento. (La figura 2 presenta una gráfica de las frecuencias relativas de las letras de un solo carácter del alfabeto español.)



1. Diagrama esquemático de la versión básica de la máquina Enigma



2. Distribución de frecuencias en un texto español cualquiera

En el texto cifrado del hipotético mensaje de César, *R*, que aparece tres veces, es la letra más frecuente. Un programa de descodificación supondría, por tanto, que la *R* representa la *E*. Puesto que la diferencia entre los equivalentes numéricos de la *R* y la *E* es 13, el programa conjeturaría también que *N* es la letra clave.

En este caso el programa funcionaría, pero en gran parte por azar. En la práctica real, sólo pueden aplicarse satisfactoriamente las fuerzas estadísticas cuando el descifrador ha logrado reunir gran cantidad de texto cifrado. Identificada la candidata más probable para la *E*, el programa emprendería la caza de la *A*, la *O*, y la *S*, las letras utilizadas con mayor frecuencia. Para determinar las claves más verosímiles podría incluso confrontar la distribución de letras del texto cifrado con las distribuciones típicas de los caracteres.

Blaise de Vigenère, criptógrafo francés del siglo XVI, complicó el código cesáreo: propuso que la clave variara periódicamente. Cuando se procede a codificar un mensaje *à la Vigenère*, se cambia la clave en cada letra del texto llano, recorriendo ordenadamente la misma secuencia de letras clave. En esencia, la propia secuencia constituye la clave del código.

Supongamos, por pura diversión, que la secuencia clave sea *CLAVE*, que corresponde a la serie numérica 2, 11, 0, 22 y 4. Para codificar un mensaje según esta secuencia de claves empezaríamos dividiendo el mensaje en texto llano en grupos de cinco; después le sumaríamos 2 al valor numérico de la primera letra de cada grupo, 11 al de la segunda, 0 al de la tercera, 22 al de la cuarta y 4 al de la quinta. Lo mismo que en el código cesáreo, las sumas resultantes representan los valores numéricos de las letras del texto cifrado. El ejemplo siguiente ilustra cómo opera un codigo Vigenère sobre un texto llano.

clave: `CLAVECLAVECLAVECLA`

llano: `ENVIADLACABALLERIA`

cifrado: `GXVDEFVAXEDLLGITSA`

Los mensajes cifrados pueden enviarse en forma de ristras continuas de símbolos, como en el ejemplo precedente, o en bloques regulares. En ambos casos se supone que el destinatario previsto será capaz de separar debidamente los símbolos descodificados y agruparlos en palabras propiamente dichas.

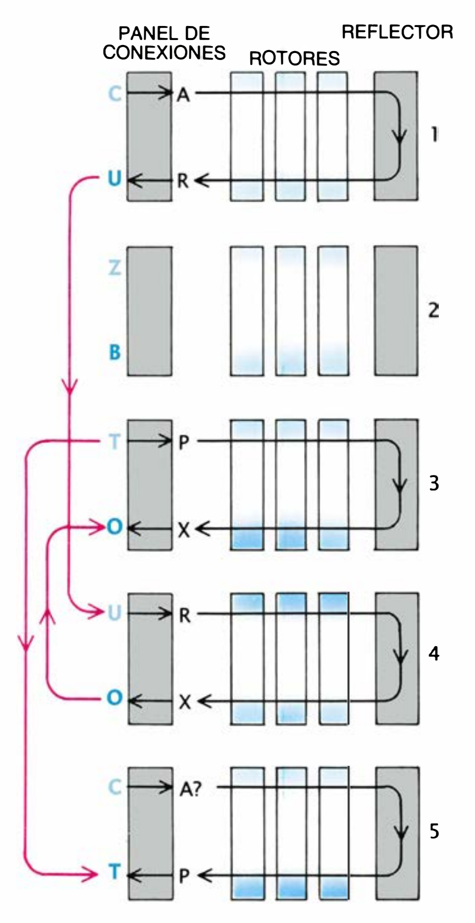
Si el descifrador conoce el período de la clave (el número de letras de la secuencia codificadora) del código Vigenère, podrá descerrajarla aplicando un principio esencialmente igual que el empleado para "reventar" los códigos cesáreos. No obstante, el proceso requiere muchísimo más tiempo. Para descifrar el texto en código Vigenère que acaba de darse, el programa descifrador tendría que generar cinco distribuciones de letras independientes, una para todas las letras que hacen cinco empezando a contar a partir de la *G*, otra para las que hacen cinco a partir de la *X*, etcétera. A continuación, el programa compararía esas distribuciones con la distribución típica de las frecuencias, para averiguar los caracteres que componen la secuencia clave. El problema se reduce, en esencia, a cinco descodificaciones cesáreas independientes. Si el descifrador no conoce el período de la clave, el ejercicio anterior exige todavía más tiempo, pues hay que ensayar todos los períodos posibles. En tal caso, disponer de un ordenador resulta sumamente ventajoso, pues se presta bien a realizar ese tipo de tareas repetitivas.

Ni que decir tiene que si nos las habemos con mensajes cortos o secuencias claves relativamente largas, será preciso recopilar muchos mensajes para lanzar con éxito un ataque de descodificación contra un código Vigenère. Recíprocamente, si en la codificación se utilizan sólo claves de período corto, bastarán mensajes relativamente breves para que casi con seguridad emerja del ordenador el texto llano.

Pasaremos por alto una multitud de sagaces sistemas de codificación desarrollados entre el siglo XVI y mediados del siglo XX y saltaremos hasta Enigma, ingenio alemán de codificación que concentró el más intenso esfuerzo de desciframiento jamás emprendido hasta entonces. Lo utilizaron las fuerzas armadas alemanas durante la segunda guerra mundial para la codificación de las comunicaciones por radio (que a su vez se transmitían en código telegráfico) entre las unidades de campo y sus cuarteles generales. Dado que cualquiera que dispusiera de un receptor sintonizado en la frecuencia pertinente podría interceptar el tráfico de señales radioeléctricas, saltaba a la vista la necesidad de cifrar los mensajes.

La versión básica de la máquina Enigma constaba de un teclado alfabético, tres "rotores", un "reflector" y un panel de 26 bombillas, una para cada letra del alfabeto [*véase la figura 1*]. Los rotores eran ruedas dentadas, con 26 contactos en cada cara. Las conexiones internas entre los contactos de uno y otro lado de la rueda se asignaban al azar; pero, una vez establecidas, se mantenían fijas. Por tanto, el rotor colocado en una determinada posición representaba un conjunto de permutaciones de las 26 posibles señales eléctricas procedentes del teclado (una para cada letra) que podían enviarse a su través. Por ejemplo, el primer rotor quizás enviara la señal representativa de la letra A al contacto que representaba la letra R, la señal de la B al contacto de la D, etcétera. El segundo rotor, provisto de un cableado diferente y colocado en posición distinta, tomaría las señales procedentes del primer rotor y las sometería a otra permutación. Análogamente, el último rotor imprimiría una tercera permutación a las señales.

Después de atravesar los tres rotores, la señal llegaba al reflector: un sistema de cables que conectaban cada contacto con otro situado en el dorso del tercer rotor, de tal modo que la señal retornaba por los tres rotores siguiendo un camino diferente. Al pasar de rotor en rotor en orden inverso, la señal se sometía a otras tres permutaciones. Cuando reaparecía, después de atravesar el montaje de rotores, pasaba directamente a una de las lamparitas del panel de visualización.



3. Una Bomba va siguiendo la lógica del panel de conexiones

Una propiedad fundamental de la máquina Enigma era el ser inversa de sí misma: si la letra R se convertía en Q, la Q (supuesta la máquina en el mismo estado) daría R. Tal propiedad de autoinversión de Enigma significaba que, al mecanografiar un texto cifrado, si la máquina descodificadora se encontraba en el mismo estado que la máquina con la que se había codificado, el texto resultante era el texto llano del mensaje. En consecuencia, la codificación y descodificación equivalían a una misma y sencilla operación... siempre y cuando los rotores se hubieran dispuesto en las posiciones correctas. Esa propiedad de autoinversión resultaba tremendamente cómoda para los operadores de la máquina, pero a la postre constituyó, como veremos, un punto flaco fatal del código Enigma.

La diabólica resistencia que ofrecía el código Enigma a la conjetura se debía a que el primer rotor de la máquina giraba automáticamente un paso tras cada pulsación de tecla. El primer rotor retornaba al punto inicial tras 26 digitaciones, pero entonces el segundo rotor avanzaba una posición. Análogamente, cuando el segundo rotor había avanzado 26 pasos, el tercero daba uno. El ensamblaje de rotores funcionaba esencialmente como el odómetro, o cuentakilómetros, de un automóvil. El mecanismo aseguraba que las letras del texto llano se codificaran sucesivamente con una permutación de letras distinta. En total, cuando la máquina retornaba a su estado inicial, se habían empleado $26 \times 26 \times 26 = 17.576$ permutaciones diferentes.

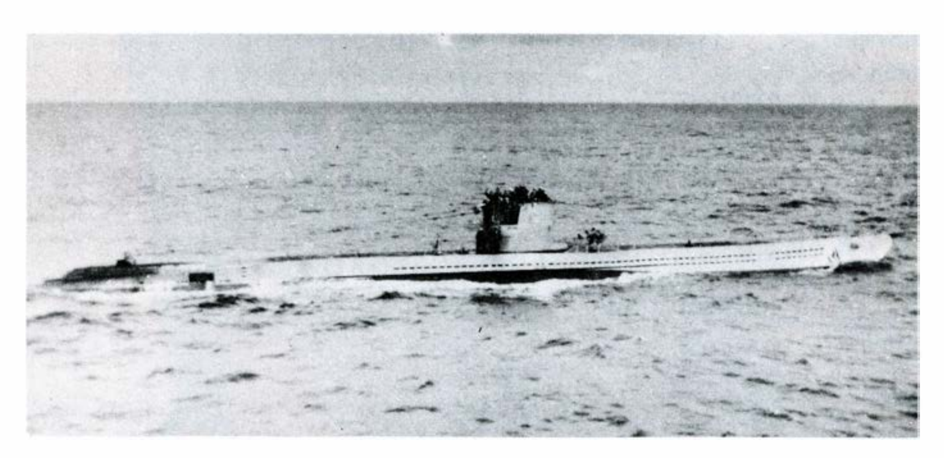
La situación recuerda un antiguo código de Vigenère, pero inmensamente más complejo. Cada letra de la secuencia clave del código Vigenère también induce una permutación del alfabeto, en el sentido de que convierte una letra del texto llano en otra, a saber, la dada por la suma de los números correspondientes a la letra del texto llano y a la letra clave. Sin embargo, antes de retornar al mismo "estado", el código Vigenère sólo utiliza tantas permutaciones cuantos caracteres posea la secuencia clave. Vale decir que la "clave" de la máquina Enigma poseía un período de 17. 576.

Hubiera resultado virtualmente imposible descerrajar el código Enigma si los criptoanalistas hubieran desconocido absolutamente el proceso de codificación. Era inútil el ataque estadístico basado en las frecuencias típicas de las letras de los textos alemanes, pues a una letra cualquiera del texto llano podría corresponderle con la misma probabilidad cualquier otra en el texto cifrado. Sin embargo, los británicos no ignoraban por completo los principios del funcionamiento de la máquina Enigma.

Antes de la contienda, los servicios de información franceses habían obtenido copias de las instrucciones del funcionamiento de la máquina y habían pasado la información a los polacos, que hicieron buen uso de ella. Los criptoanalistas polacos analizaron el tráfico de transmisiones de radio de los alemanes y, apoyados en las instrucciones, dedujeron las pautas de conexiones de los tres rotores y del reflector. Podía ya determinarse fácilmente la permutación compuesta resultante del efecto neto de los tres rotores, el reflector y la segunda pasada por los rotores y, por tanto, descodificarse los mensajes militares alemanes ... de conocerse la posición inicial de los rotores. Los criptoanalistas polacos pudieron establecer los estados iniciales de las máquinas gracias a los mensajes codificados que se radiaban a diario para determinar los ajustes de los rotores.

Aunque los polacos ofrecieron a los británicos toda esa información, durante la guerra no pudieron sacar gran provecho de ella, pues al aproximarse la contienda los alemanes introdujeron algunas modificaciones en las máquinas Enigma. En primer lugar, incrementaron a cinco el repertorio de rotores disponibles, de modo que antes de empezar a descodificar el mensaje había que identificar los tres rotores intercambiables elegidos. En segundo lugar, algunas versiones militares de la máquina disponían de un "panel de conexiones" que efectuaba una ulterior permutación a seis o siete pares de letras antes de que sus respectivas señales eléctricas entrasen en el sistema de rotores, permutación que se repetía a la salida. Los polacos, apurados hasta el extremo sus recursos técnicos, abandonaron el empeño al introducirse esas modificaciones.

Los británicos edificaron sobre los cimientos que habían puesto los polacos.



4. Los submarinos alemanes iban equipados con máquinas Enigma

Primero reunieron un grupo de criptoanalistas y matemáticos (entre ellos Turing) en Bletchey Park, una mansión victoriana de Buckinghamshire. Aun conociendo el esquema de conexiones de los rotores y el reflector de la máquina, tenían que descubrir el cableado del panel de conexiones de la máquina. El grupo basó su ataque en la táctica conocida por "método de la palabra probable".

El procedimiento saca partido del fenómeno siguiente: en ciertos contextos, una secuencia particular de los símbolos interceptados representará, casi con seguridad, una palabra conocida. Por ejemplo, una emisión radiotelegráfica del almirantazgo alemán contendrá, cabe suponer, un grupo de cinco letras que verosímilmente podría considerarse la versión codificada de *U-boot* (abreviatura de *Unterseeboot*, submarino).

Acertando el significado de varias palabras del texto en clave podría resolverse el conexionado del panel sin más que ensayar todos los cableados posibles y comprobar cuál proporcionaba las parejas de palabras que se correspondían en el texto cifrado y en el llano. Sin embargo, dado que, para siete pares de letras, el número de posibles conexionados del tablero supera el billón, Turing comprendió que únicamente podría abordar los tanteos una máquina automática y relativamente rápida.

En realidad, no debe sorprender que Turing recurriese a las máquinas para vencer un sistema de codificación mecanizado. También los polacos habían utilizado simuladores electromecánicos de Enigma. Para revelar la combinación de rotores que producía una permutación determinada, los simuladores avanzaban paso a paso de una posición a otra. Su funcionamiento producía un tictac característico, a causa del cual se les denominó bombas.

Para determinar la pauta de conexiones del panel se construyó un nuevo tipo de bomba. La máquina disponía de circuitos de relés que tanteaban todas las combinaciones posibles del panel, en busca de las que presentaran coherencia lógica. El principio de los ensayos resulta sencillo. Sean, por ejemplo, cinco máquinas Enigma, numeradas del 1 al 5 [*véase la figura 3*]. Los respectivos rotores se han dispuesto en posiciones sucesivas, para simular el efecto causado por una sola máquina Enigma sobre las letras de una palabra de cinco caracteres. (Recuérdese que, gracias a informaciones obtenidas por otros canales, se dan por conocidas las posiciones iniciales de los rotores de la máquina.) Según han determinado los analistas, es probable que la palabra *CZTUC* del texto cifrado corresponda a *UBOOT* en el texto llano. ¿Qué conexiones se realizaron en el panel para cifrar el texto llano durante el resto del día?

La bomba de Turing partiría de una disposición hipótetica de las conexiones; por ejemplo, cuando se tecleara una *C*, saldría del panel hacia el primer rotor una *A*. Supóngase también que la primera máquina Enigma (Enigma 1) transforma la letra *A* en *R*. Si se hubiera acertado en la elección de la palabra, el panel de conexiones habría de convertir la *R* salida de la máquina en una *U* y, dada la naturaleza de autoinversión de la máquina, la *U* en *R*.

Esta última deducción significa que el panel de Enigma 4 tiene también que cambiar la *U* de la palabra del texto cifrado en *R*. Si la máquina 4 (cuyo rotor ha avanzado cuatro pasos en relación a la máquina 1) convierte la *R* de su panel en una *X*, la bomba deduciría inmediatamente que la *X* y la *O* están interconectadas, pues la cuarta letra del texto llano es una *O*.

De ello se aprovecha la tercera máquina Enigma, que codifica la tercera letra de *UBOOT*. Si la máquina 3 devuelve una *X* sólo cuando le llega una *P*, ésta deberá estar conectada a la *T*, pues *T* es la tercera letra de *CZTUC*.

Puesto que *UBOOT* termina en *T*, la bomba llegaría ahora a una disyuntiva crítica: ¿completará Enigma 5 el bucle lógico, transformando la *P* en la *A*, con lo cual el panel producirá la *C* que ocupa la posición final de la correspondiente palabra del texto cifrado? De no ser así (que era lo común), se desechaba la hipótesis de que el panel conectaba la *C* con la *A*. La bomba avanzaba un paso y procedía a examinar la hipótesis siguiente, a saber, que el panel enlaza *C* con *B*. Si también hubiera que descartar esa hipótesis, se tantearía la conexión de *C* con *C*, y así sucesivamente. De esa forma, la bomba de Turing acabaría descubriendo el cableado correcto del panel de conexiones.

La palabra del texto cifrado utilizada en el ejemplo es bastante corta, y las permutaciones de letras de las máquinas Enigma se han elegido deliberadamente para que pueda seguirse con nitidez la senda analizada por los ensayos de coherencia. En la realidad se utilizaron mensajes más largos y mucho más ricos en consecuencias lógicas, a fin de que la bomba de Turing descubriera por mera deducción lógica el conexionado entero de un panel. En ese momento la bomba cesaba en su tictac, tal vez anunciando una inminente explosión... pero no en Bletchley Park.

El problema del conexionado del panel constituía sólo uno de los obstáculos a los que hubieron de enfrentarse Turing y sus colegas durante la guerra. Por ejemplo, también resultaba preciso determinar los ajustes iniciales de los rotores utilizados cada día, lo mismo que otras características de Enigma que no podemos abordar aquí por falta de espacio. Baste decir que el grupo de Bletchley Park hubo de emplearse a fondo para descerrajar las distintas versiones del código Enigma utilizadas por los alemanes. Tal vez revista mayor importancia todavía el hecho de que su trabajo, que se fundaba en máquinas para develar los códigos generados por otra máquina, señaló el comienzo de la era de la lógica automática que desembocaría en los ordenadores modernos.

En el artículo del próximo mes avanzaremos en los asuntos criptológicos hasta llegar a nuestros días. Baste decir, por el momento, que muchos afi-

cionados practican la criptología computarizada en sus ratos de ocio. Algunos incluso han preparado programas que simulan la máquina Enigma y los esfuerzos de los ingleses por reventar el código. Agradezco a Bartosz Milewski, de la Universidad de California en Davis, la descripción de CRYPTO, su extenso "paquete" de ruptura de claves. Entre los programas de ese conjunto se cuenta uno capaz de resolver las codificaciones Enigma de un solo rotor. Los lectores interesados en CRYPTO pueden dirigirse a Milewski escribiéndole a: Physics Department, University of California, Davis, Calif. 95616, Estados Unidos. Tal vez algún lector desee también suscribirse a *The Cryptogram*, boletín de la American Cryptogram Association que prepara Mike Barlow, 5052 Chestnut Avenue, Pierrefonds, Quebec, Canada H8Z 2A8.

El artículo de agosto se dedicó a las celosías, intrincados motivos que se obtienen entretejiendo, según ciertas reglas geométricas, líneas rectas que zigzaguean por el plano. Bob Wallis, de Portola Valley, California, ha descubierto un procedimiento para obtener un efecto similar en la pantalla del ordenador; consiste en superponer cuatro retículas cuadradas rotadas o desplazadas entre sí. El programa, que se funda en los números pitagóricos, produce un efecto a la vez artístico y alucinatorio. Se podrían obtener motivos similares apilando mallas de cedazo unas sobre otras y moviéndolas y girándolas unas en relación a otras.

Janet A. Hoskins, experta en informática de la Universidad de Manitoba en Winnipeg, ha programado su microordenador para obtener degradados, término que utilizan los tejedores al referirse al diagrama reticulado de los tejidos, que muestran las intersecciones de los hilos de urdimbre y los hilos de trama. Gracias al programa, el tejedor observa inmediatamente el efecto de alterar los hilos sobre el motivo final que se teje. También permite crear directamente degradados a partir de imágenes digitizadas.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

CODES, CIPHERS, AND COMPUTERS: AN INTRODUCTION TO INFORMATION SECURITY. Hayden Book Company, 1982.

ALAN TURING: THE ENIGMA. Andrew Hodges. Burnett Books, 1983. AND DATA SECURITY. Dorothy Elizabeth Robling Denning. Addison-Wesley Publishing Company, 1983.

Libros

Nacimiento de un clásico, gravedad y una añeja controversia zoológica

Lluís Cornudella, Diego Pavón y Luis Alonso

BIOLOGIA CELULAR Y MOLECULAR, por J. Darnell, H. Lodish y D. Baltimore. Editorial Labor; Barcelona, 1988.

Desde la descripción inicial de la estructura molecular del material genético, el ácido desoxirribonucleico o sucintamente ADN, por Watson y Crick, han transcurrido poco más de tres décadas. Durante este intervalo relativamente breve se ha producido una desbordante avalancha de nuevos avances, singularmente en el ámbito de las ciencias de la vida, que han culminado –de momento– en el advenimiento de las técnicas del ADN recombinante y la consiguiente realidad de la manipulación e ingeniería genéticas. Dos son las causas principales de este fulgurante y colosal progreso. Por una parte, la disponibilidad de nuevas y complejas técnicas, con un poder de resolución inimaginable años atrás: la microscopía electrónica, la difracción atómica, ultrasedimentación y secuenciación molecular. De otra, el innovador y resuelto aprovechamiento de materiales biológicos como virus, anticuerpos monoclonales, cultivos celulares *in vitro* y clones génicos. No en balde el foro científico internacional está cuestionando y debatiendo seriamente la conveniencia de abordar de inmediato la confección de la cartografía molecular completa del genoma humano.

Ni que decir tiene que este decisivo progreso ha incidido y alterado profundamente el estudio y conocimiento de la organización de las macromoléculas biológicas –ácidos nucleicos y proteínas– así como de su intervención singular en todos los procesos y mecanismos que acontecen en la célula viva. El número de estos últimos, acerca de los cuales se ha acumulado una ingente información molecular, es interminable: organización cromosómica, procesamiento del mensaje genético, respuesta inmunitaria, transporte molecular a través de membranas y propiedades eléctricas de estas últimas, motilidad celular, conversión energética, etc., por citar unos pocos.

Tradicionalmente y de manera ortodoxa, el saber científico se ha dividido en ramas de conocimiento independientes y autónomas. Cada una de estas disciplinas se hallaba recogida en textos separados, sin apenas relación entre sí; a pesar de poseer un valor didáctico notable, daban, sin embargo, visiones parciales y condicionaban la consulta uno a uno para conseguir iniciarse en el estudio conjunto de aquéllas. Estos libros, calificables hoy como clásicos y cuya gran mayoría eran singularizados informalmente con el nombre de sus autores respectivos (omitimos mencionar ejemplos en el convencimiento de que muchos de ellos son recordados todavía, a buen seguro con un deje nostálgico), han sobrevivido incólumes hasta el presente. Con todo, su pervivencia es más que dudosa, ya que no están adaptados al carácter interdisciplinar e integrador que el progreso científico ha impreso en la ciencia moderna. La inserción en la corriente unificadora de la ciencia exige textos distintos, basados en la versatilidad conceptual y en el empleo de un único lenguaje innovador que englobe las distintas disciplinas convergentes en un mismo campo, susceptible de ser reconocido por cada una de ellas como su propio vehículo de expresión diferenciado. Sin lugar a dudas, una tarea muy ardua y un objetivo casi inalcanzable.

En el universo particular de la biología, ciencias como la bioquímica, la genética y la fisiología han dejado de ser disciplinas cerradas para convertirse en subsidiarias del énfasis específico que pueda darse al conocimiento de cómo las células se estructuran y funcionan, y de cómo se organizan y cooperan en procesos tan esenciales como la proliferación, la diferenciación celular y el desarrollo embrionario. Es evidente que nos enfrentamos de manera ineludible con el reto de reformular y racionalizar el modo de hacer comprensible y transmitir toda la ingente información científica acumulada y el avance continuo que se está produciendo. Como indicábamos, los tratados al uso, superados ya, resultan inapropiados.

Biología celular y molecular es una obra pionera de la nueva e incipiente generación de libros científicos diseñados y elaborados con pautas globalizadoras. El texto versa sobre la "organización de la célula viva y su función", temática que aparece desarrollada bajo un enfoque escrupulosamente integrado de la bioquímica y la genética molecular. Sus autores: Jim Darnell, Harvey Lodish y Dave Baltimore; este último, premio Nobel de medicina y fisiología en 1975. Han confeccionado una obra de gran extensión y profundidad, repleta de la información más reciente e ilustrada profusamente con excelentes reproducciones, diagramas y esquemas. El libro aparece vertebrado en 25 capítulos agrupados en cuatro secciones: 1) moléculas, células y técnicas experimentales; 2) expresión, estructura y replicación génicas; 3) estructura y función celulares; 4) variabilidad normal y patológica de la célula. Este conjunto viene precedido de una reseña histórica introductoria que pone énfasis en el método científico y el valor de los logros de la ciencia, con el propósito de hacer patente el mensaje de cómo el progreso científico transcurre en realidad.

Las tres primeras secciones incluyen temas propios de los cursos generales de bioquímica, biología molecular y biología celular, de gran relevancia para la vida de la célula: cáncer, inmunidad, evolución de la célula y sus orígenes abiogénicos. Los capítulos aparecen maquetados con gran acierto mediante profusión de apartados y subapartados, realzados e individualizados por cabeceras en tipografía negra de distinto cuerpo. Este diseño facilita enormemente la búsqueda de asuntos concretos y agiliza increíblemente la selección de entre la ingente información contenida. Dichos titulares han sido redactados en forma asertiva que recuerda el estilo comúnmente empleado en los artículos de las revistas científicas. Quizá la excesiva rotundidad de algunos de ellos pueda alentar interpretaciones en exceso optimistas sobre conocimientos aún no establecidos de manera irrefutable.

Un aspecto destacado en el conjunto de la obra es la parte ilustrativa. Todo el texto se halla copiosamente enriquecido con reproducciones, figuras y esquemas. Las primeras sobresalen por su esmerada nitidez, en especial las micrografías electrónicas. En cuanto a las restantes figuras, éstas se distinguen por la sencillez y claridad de su con-

cepción. El valor didáctico de las mismas es manifiesto, ya que permiten casi intuitivamente la rápida comprensión de los conceptos biológicos desarrollados. Sin duda alguna, el nivel de calidad conseguido en las ilustraciones puede atribuirse a la colaboración prestada en su realización por el renombrado equipo de dibujantes de *Investigación y Ciencia*.

Un último comentario relativo al potencial alcance y marco de influencia de *Biología celular y molecular*. En el prólogo los autores señalan que el libro fue concebido pensando en cursos de "fusión" de bioquímica, biología molecular, genética y biología celular, de duración anual. Esta apreciación es quizás algo excesiva debido a la ingente cantidad de información y de material contenidos en el mismo, probablemente demasiado extenso para un curso general único. Por el contrario, el alto nivel de la obra la hace singularmente apropiada para su consulta por estudiantes universitarios avanzados de variada formación académica y, por supuesto, para todos aquellos investigadores necesitados de una síntesis sobre temas ajenos a su personal área de especialización. Obviamente, un instrumento inapreciable para todo el profesorado universitario del ámbito de las ciencias biomédicas.

En definitiva, *Biología celular y molecular* es un texto de contenido rotundamente actualizado que ha conseguido compilar con éxito todo el reciente progreso biotecnológico y, aún más, sintetizarlo y presentarlo de forma comprensible e inteligible, con un grado superlativo de integración disciplinar. Debemos congratularnos por la disponibilidad de la obra en lengua castellana. La fidelidad y escrupulosidad, tanto de traducción como de presentación, son tales que convierten la edición castellana en una réplica exacta –un clon– de la extraordinaria versión original. (LL. C.)

THREE HUNDRED YEARS OF GRAVITATION. Dirigido por S. W. Hawking y W. Israel. Cambridge University Press; Cambridge, 1987.

Quizás el texto de mayor relevancia en física –y probablemente en ciencia– sea el publicado en latín, en 1687, bajo el título: *Philosophiae Naturalis Principia Mathematica*. Su autor, Isaac Newton, se vio impulsado a redactarlo a fin de contestar a una pregunta formulada por Edmond Halley referente a si la órbita elíptica de los planetas podría explicarse por una fuerza de atracción proporcional al inverso del cuadrado de la distancia. Newton hubo de desarrollar y formalizar la mecánica de Galileo junto con las técnicas matemáticas necesarias. La antigua doctrina aristotélica sobre el movimiento de los cuerpos afirmaba que el reposo era su "estado natural" y que en él permanecerían, a no ser que alguna causa les obligase a abandonar dicho estado. Las dos primeras leyes de la mecánica de Newton cambiaron esta concepción. Según la primera, "todo cuerpo permanecerá en estado de reposo, o de movimiento rectilíneo y uniforme, a no ser que sobre él actúe alguna fuerza". La segunda ley afirma que "la aceleración, o rapidez en el cambio de velocidad, es proporcional a la fuerza aplicada".

Con este bagaje Newton pudo demostrar que todo cuerpo atraído hacia un punto fijo por una fuerza proporcional al inverso del cuadrado de la distancia ha de moverse alrededor de ese punto según una órbita elíptica y obedecer las leyes de Kepler.

No sólo logró explicar las órbitas elípticas de los planetas, sino que además pudo demostrar que la misma fuerza gravitatoria era responsable de las órbitas de los satélites de Júpiter y Saturno, de la órbita de la Luna, de las mareas de los océanos y de la caída de los objetos próximos al suelo. Así, los movimientos terrestres y los celestes son gobernados por una misma ley de carácter universal; la primera "unificación" en el ámbito de la física.

Las leyes de Newton publicadas en los *Principia* han permanecido durante más de doscientos años como la teoría aceptada sobre mecánica y gravitación. Incluso hoy constituyen la base de casi todos los cálculos en el marco del sistema solar. Sólo en situaciones muy extremas han de tenerse en cuenta las modificaciones introducidas por la teoría general de la relatividad de Einstein a comienzos de este siglo. Bien puede afirmarse que Einstein es la única figura en el ámbito de la física comparable a Newton. Este llegó a afirmar: "si he visto más allá que otros es porque me he encaramado a hombros de gigantes". Esta frase tiene aún mayor validez en el caso de Einstein, pues se subió a los hombros de Newton.

Los trescientos años de la publicación de esta obra capital en la historia del pensamiento bien merecen una conmemoración; especialmente si se tiene en cuenta el resurgir de la gravitación en este último tercio de siglo. Baste señalar temas tales como universo primitivo, estrellas de neutrones, agujeros negros, cuásares, lentes gravitacionales, ondas gravitatorias, cuerdas cósmicas, supercuerdas, etc., por no mencionar las técnicas matemáticas y experimentales. De dicha conmemoración se han ocupado Stephen Hawking –quien hoy ostenta la cátedra que otrora desempeñara Newton– y Werner Israel –profesor de física en la Universidad de Alberta–, dos figuras en buena parte responsables de ese resurgir. Por un lado organizaron en el Trinity College (hogar de Newton durante 35 años) un simposio –Newton Tercentenary Conference, julio de 1987– reuniendo a casi un centenar de estudiosos. Por otro, han editado este texto, de carácter asimismo conmemorativo, constituido por dieciséis artículos, principalmente de revisión, que cubren la mayor parte de los aspectos de la física gravitacional. Sus autores son destacados especialistas.

Si se desea buscar en la bibliografía una obra paralela de análogo nivel y profundidad habríamos de mencionar el texto *General Relativity: An Einstein Centenary Survey*, publicado nueve años atrás con ocasión de los cien años del nacimiento de Einstein y editado asimismo por S. W. Hawking y W. Israel.

Un objetivo de *Three hundred years of gravitation* es completar y poner al día el mencionado texto, tarea que empezaba a ser urgente, habida cuenta del notable avance en distintas áreas junto con la aparición de nuevas ideas, como universo inflacionario y cuerdas cósmicas. Ese objetivo se cumple satisfactoriamente. Además, buena parte de los artículos proporcionan un "barniz" histórico sobre el tema en cuestión, detalle de agradecer especialmente por los no familiarizados.

En este sentido, merece la pena destacar la contribución de W. Israel, centrada en el avance de la noción de colapso gravitatorio y agujero negro, a pesar de la seria oposición que encontró desde un principio. Esta, basada principalmente en prejuicios, es responsable en buena parte del olvido sufrido por la gravitación durante el segundo tercio de este siglo.

Los aspectos astrofísicos de los agujeros negros son revisados por R. D. Blandford. En su exposición utiliza el original punto de vista de considerar el agujero negro como una membrana –una superficie bidimensional– dotada de propiedades tales como conductividad eléctrica, viscosidad, presión, etcétera. Un procedimiento que simplifica el tratamiento del problema a estudiar y da una idea más intuitiva del mismo.

Aunque hasta ahora las ondas gravitatorias han eludido su detección, se tiene certeza de su existencia gracias a la paciente observación, durante años, de la variación del período de rotación del sistema binario PSR 1913+16. Esa variación sólo puede ser explicada de modo convincente mediante la emisión de energía, por parte del sistema, en forma de ondas gravitatorias. K. Thorne, sin embargo, nos habla de la posibilidad de detectar en un futuro relativamente próximo ondas gravitatorias mediante interferometría de láser.

C. Will, en su contribución sobre gravitación experimental, recalca cómo la teoría general de la relatividad ha superado satisfactoriamente todos los tests a que ha sido sometida. Así, hoy por hoy, la teoría de Einstein, tras siete décadas de existencia, es considerada como la teoría válida de gravitación a bajas energías y grandes escalas.

Un aspecto central en cualquier teoría de gravitación es el de la dinámica de N cuerpos que interaccionan gravitacionalmente entre sí. Este problema es analizado por T. Damour, tanto en el contexto newtoniano como en el de la relatividad general.

El modelo inflacionario del universo trata de explicar la isotropía, homogeneidad y ausencia de curvatura espacial del universo. En su exposición, S. Blau y A. Guth, su inventor, nos detallan las peripecias del modelo original y las del "nuevo modelo" tras el fracaso del primero. Finalmente, nos advierten que los problemas planteados por la inflación muy probablemente no podrán ser resueltos hasta que no dominemos la física de partículas a las energías típicas de gran unificación. Si el modelo inflacionario es correcto, es de esperar que el noventa y nueve por ciento de la materia del universo exista en forma no luminosa. Es pues natural que uno de los ensayos –el de M. Rees– se dedique a comentar la posible naturaleza de esa materia oscura y su influencia sobre la formación de galaxias.

Sabido es que la gravitación se resiste a ser renormalizada –una fuente de problemas para la gravedad cuántica– y a ser unificada con las restantes interacciones fundamentales. En su contribución, R. Penrose avanza la idea de que, para que tal unificación pueda llevarse a cabo, la física cuántica ha de sufrir una profunda revisión. Una alternativa distinta es la ofrecida por la teoría de supercuerdas, revisada por uno de sus pioneros, J. Schwarz. En esta prometedora teoría, aún muy en sus comienzos, los objetos fundamentales no serían ya partículas puntuales, sino curvas unidimensionales, cuerdas, que pueden ser abiertas o cerradas de acuerdo con el modelo que se elija. Esos objetos "vivirían" en un espacio-tiempo de dimensión superior a cuatro.

La contribución de S. Hawking sobre cosmología cuántica reviste especial interés. En ella trata el problema de las condiciones iniciales del universo junto con el de la flecha del tiempo a partir de su hipótesis de "ausencia de fronteras".

Casi todos los artículos van acompañados de una larga lista bibliográfica. Sin embargo, el texto carece de un índice analítico, una ayuda que sería muy estimable dado el extenso número de páginas y el valor de esta obra, que se convertirá en texto de referencia y consulta para todos los que deseen profundizar en los recientes avances de la física gravitacional. (D. P.)

THE CUVIER-GEOFFROY DEBATE. FRENCH BIOLOGY IN THE DECADES BEFORE DARWIN, por Toby A. Appel. Oxford University Press, 1987.

Dos datos favorables convergen en la aparición de esta obra que abre la puerta a una nueva colección de libros sobre historia y filosofía de la biología: la refundición de una excelente tesis doctoral defendida en 1975 y la oportunidad del tema abordado, que no es otro que el debate de una cuestión fundamental que alumbró la nueva zoología.

La tesis doctoral de Appel ha servido de punto de referencia obligado para la mayoría de las aproximaciones a los protagonistas; citemos por muestra el libro de Dorinda Outram sobre Cuvier (Universidad de Manchester, 1984). Y, lejos de haber dado carpetazo a esa investigación de grado, la autora ha venido trabajando en las cuestiones y en los autores que permiten conocer mejor el trasfondo y las consecuencias de la polémica, del "volcán" que se desató con ella en la ciencia europea, como comentó, en plena lid, Goethe.

Las disputas son una constante en la historia del pensamiento, y de la ciencia por consiguiente. Las paradojas y la argumentación *ad absurdum* de los clásicos griegos, la rechifla de Sócrates contra los sofistas, no son más que una de las primeras manifestaciones metodológicas de lo que los medievales –filósofos y científicos, división entonces inexistente– desarrollarían en el comienzo de las exposiciones académicas con el habitual *videtur quod non* ("parece que no es cierto que") para reseñar, a renglón seguido, las hipótesis antagónicas. La postura defendida se iniciaba con un rotundo *sed contra* ("mas por el contrario")... Ese método, que se aplicaba desde las tesis teológicas hasta las zoológicas, geológicas o médicas, llevado al extremo puntillista y ensimismado degeneró por atender más a las cuestiones formales y terminológicas que al nudo de lo disputado. Pero encerraba varias claves que sirven para descifrar el destino de otras polémicas más recientes. Por ejemplo, y ciñéndonos al campo de las ciencias biológicas, el antagonismo entre dioscorideanos y plinianos (personifiquésmolo entre Niccolò Leoniceno y Pandolfo Collenuccio) a comienzos del siglo XVI tuvo mucho que ver con la remoción del argumento de autoridad ("Plinius dixit") en la investigación y razonamiento científico. Asimismo, el valor concedido a los fenómenos observados por los sentidos sobre la deducción apriorística, o la preeminencia de ésta sobre la fiabilidad de la percepción sensorial, es motivo último de los debates en torno a la clasificación natural o artificial del mundo vivo. Y es también el trasfondo dialéctico que explica el que sostuvieron Georges Cuvier y Etienne Geoffroy Saint-Hilaire, objeto central de este libro de Appel.

Georges Cuvier (1769-1832) fue el naturalista que más influjo ejerció en la zoología del siglo XIX, en toda Europa y en América (aquí gracias a la labor de su discípulo Agassiz), a través de sus tres obras principales: *Leçons d'anatomie comparée* (1800-1805), *Recherches sur les ossemens fossiles* (1812) y *Le règne animal* (1817). En las lecciones establece las bases de la anatomía comparada mediante el cotejo de los aparatos funcionales básicos; así, estudia las relaciones de los distintos órganos de la locomoción, de la sensación, digestión, circulación, generación, respiración, etcétera, en los vertebrados e invertebrados. Aprecia entre los diversos órganos una armonía manifiesta, unas "condiciones de existencia", de suerte que, si esa interrelación se rompiera, el organismo dejaría de ser.

Sus investigaciones paleontológicas abonan la idea de una anatomía comparada regida por el principio de la integridad funcional, de acuerdo con la cual las partes dependen unas de otras para formar un todo indestructible. De ahí la leyenda, que él contribuyó a crear, en torno a su capacidad de reconstruir el fósil entero a partir de un solo hueso desenterrado.

Le règne animal corona su labor sistemática. Desarrolla su teoría de los cuatro planos generales de organización, basados en la forma del sistema nervioso: vertebrado, moluscular, arti-

cular y radiado. (La traducción española del término *enbranchement*, o plan general de organización, sufrió varias transformaciones. Agustín Yáñez, por ejemplo, prefiere el término "grupo"; otros optarán por el de "sección" o "tipo". Pero Cuvier jamás empleó el vocablo "tipo", que Blainwille introdujo tomándolo prestado del bando contrario en la disputa, es decir, de la anatomía filosófica de Geoffroy Saint-Hilaire.) Veía en esa división cuatripartita la estructura natural del mundo zoológico.

Etienne Geoffroy Saint-Hilaire (1772-1844) se enfrentó a ese proyecto al postular un solo principio regulador, un único plan, en su *Philosophie anatomique* (1818), que Appel, con la tradición inglesa, transcribe por "philosophical anatomy". Introdujo allí el término "homología"; en su opinión, dicha cualidad se predicaba de las partes que eran esencialmente *iguales* en animales *distintos*, aun cuando discreparan morfológicamente y se destinaran a funciones distintas. (La división actual entre partes homólogas y partes análogas procede de Richard Owen; de acuerdo con el anatomista inglés, los órganos semejantes sólo por su función –alas de las mariposas, de los murciélagos, y de las aves– eran *análogos*, y *homólogos*, los órganos de estructura interna semejante, como el pie del hombre, las patas del caballo y del ave.) A Geoffroy no le interesaban ni la forma, ni la función del órgano, sino los "materiales de organización", las conexiones entre las distintas partes. Y apoyaba su tesis en el proceso de osificación a partir de un centro determinado y en el desarrollo embriológico del feto. Por decirlo simplistamente, el plan de organización único se reflejaba en una suerte de neotenia: los peces serían moluscos ennoblecidos o fetos a su vez de los mamíferos.

Para Cuvier había, pues, cuatro departamentos estancos, con una lógica interna cada uno. Para Geoffroy, uno solo, en el que no cabían hiatos, a la manera de la vieja teoría de la cadena de los seres. La polémica estaba servida, y su desencadenante inmediato fue la presentación a la Académie de un escrito sobre la organización de los moluscos, firmada por dos oscuros naturalistas: Meyranx y Laurencet. Proponían éstos trabar un puente entre los vertebrados y los moluscos. Geoffroy vio en la memoria una sólida corroboración de su idea de la unidad de la composición orgánica. Cuvier replicó con otro trabajo sobre "los moluscos y en particular sobre los cefalópodos". Con la claridad que le caracterizaba –frente a la nebulosa terminológica de Geoffroy– Cuvier se entretuvo en una pormenorizada refutación de la exposición de Meyranx y Laurencet, aunque obviamente el destinatario de su diatriba era Geoffroy. Quien dándose por aludido llevó la disputa a su terreno, olvidándose de la memoria inicial. El volcán de Goethe había hecho erupción. Cuvier insistía en demandar precisión de los conceptos: ¿qué entendía su colega al afirmar "que todos los animales eran el producto del mismo sistema de composición"? Geoffroy buscaba ejemplos (hueso hioideo, peces) para apoyar su doctrina, que Cuvier destrozaba con hábil bisturí. Pero aquél se libró del cerco tendido huyendo hacia delante: Cuvier se pertrechaba, acusábale, en los hechos nudos cuando sabido es que la ciencia avanza por las teorías (las suyas).

Y eso es, a extramuros de la zoología, lo que quedó del debate. En efecto, mientras que para dicha rama de la biología amanecía una nueva aurora en la que vendrían a converger aspectos positivos de ambas posturas (búsqueda de planos de organización, fundamento embriológico de las clasificaciones, aquilatamiento de los conceptos de función y adaptación, homología, analogía, etcétera), fuera de la misma el debate se desvirtuó. Cuvier, ganador para unos por su disección intachable de las razones de Geoffroy, se convirtió en la bestia negra para otros, aquellos que veían en él la síntesis del poder y la reacción, en tanto que el segundo sería la voz del progreso.

Appel ha sabido recrear las "condiciones de la existencia", políticas, sociales y académicas, que propiciaron el enfrentamiento en una hábil historia de ocho capítulos, donde asistimos a las premisas biográficas de los contendientes, el diario del debate y las secuelas del mismo a través de los adscritos a uno y otro bando. Por haberse extendido en el contexto social de la polémica no acaba de perfirlarnos la formación intelectual de Cuvier y Geoffroy, cuyo desentrañamiento me parece que hubiera ilustrado las razones subjetivas últimas de uno y otro.

En España la resonancia inmediata fue mínima. Resulta palmaria la influencia de Cuvier en las ciencias morfológicas desde un momento temprano, pero de la disputa propiamente dicha el eco es apagadísimo. La excepción que suele citarse es la de Francisco Fabra Soldevila, médico gerundense que redactó el reglamento de la Real Academia de Ciencias Naturales. (L. A.)

Indice anual

Este índice contiene los nombres de los autores y los títulos de los artículos aparecidos en Investigación y Ciencia *a partir de enero de 1988. Se incorpora, asimismo, la relación alfabética de las secciones* Juegos de ordenador *y* Taller y laboratorio.

AUTORES

TITULOS

TALLER Y LABORATORIO

Autor: Jearl Walker

JUEGOS DE ORDENADOR

Autor: A. K. Dewdney